

Aus der II. Inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Berlin - Neukölln
(Dirigierende Ärztin: Professor Dr. med. J. Boll)

**Die Einwirkung von Dexamethasonhemisulfat
im Vergleich mit Fluocortolonhemisulfat
auf menschliches Knochenmark
in vitro**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Heines
aus Bergisch Gladbach

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses

Berlin - Neukölln

(Dirigierende Ärztin: Professor Dr. med. J. Boll)

Die Einwirkung von Dexamethasonhemisulfat im Vergleich
mit Fluocortolonhemisulfat auf menschliches Knochenmark
in vitro

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Heines

aus Bergisch Gladbach

Referent: Professor Dr. med. J. Boll

Korreferent: Professor Dr. med. H. Gerhartz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am 14. April 1977

Inhaltsverzeichnis

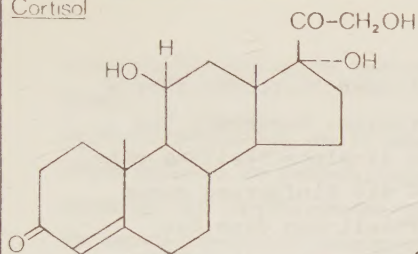
	Seite
Einleitung	4
Fragestellung	9
Methode	10
Ergebnisse	15
Zusammenfassung der Ergebnisse	59
Diskussion	62
Zusammenfassung der Arbeit	66
Literaturverzeichnis	67

Einleitung

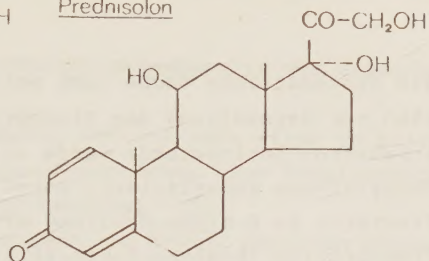
Der genaue Aufbau der Nebennierenrindenhormone wurde 1936 bis 1939 von den Forschern KENDALL und REICHENSTEIN aufgeklärt. Gemeinsam ist den Steroiden der Nebennierenrinde das Pregnanskelett, mit 19 C-Atomen bei den Androgenen und 21 C-Atomen bei den Corticosteroiden. Seitdem HENCH (17) 1949 erkannte, daß Cortison und Hydrocortison eine entzündungshemmende Wirkung besitzen, haben Corticosteroide und ACTH eine immer größere Bedeutung in der Therapie zahlreicher Erkrankungen erlangt. Nebenwirkungen, die bei dem zunächst verwendeten Cortison auftraten, waren jedoch schwerwiegend: Während der Therapie kam es nicht nur zur Natrium- und Wasserretention sondern auch zur Hypertonie, zum Eiweißverlust und zu psychischen Störungen. Man versuchte daher die therapeutischen Wirkungen des Cortison zu verstärken und die Nebenwirkungen abzuschwächen.

1955 dehydrierten amerikanische Forscher auf mikrobiellem Wege Cortison und Cortisol zu Prednison und Prednisolon. Mit den beiden neuen Verbindungen standen Corticosteroide zur Verfügung, die eine vier- bis fünfmal stärkere antiphlogistische Wirkung als das Cortisol haben. Gleichzeitig waren die störenden Nebenwirkungen verringert worden. 1958 gelangte man dann zur Darstellung des Dexamethason, indem ein Fluoratom in 9-alpha-Stellung und eine Methylgruppe in 16-alpha-Stellung in das Prednisolonmolekül eingeführt wurden. Die antiphlogistische Wirkung des Dexamethason ist ca. 25 mal so stark wie die des Cortisol. Diese Steigerung der Wirksamkeit ist auf die Einführung der Methylgruppe und des Fluoratom zurückzuführen. Während es nach längerer therapeutischer Anwendung von Prednison und Prednisolon zur Natriumretention und Kaliumsekretion kommt, wird durch Dexamethason der Natrium- und Kaliumstoffwechsel weniger beeinflusst (21). In dieser Arbeit wird der gut wasserlösliche Ester Dexamethasonhemisulfat verwendet.

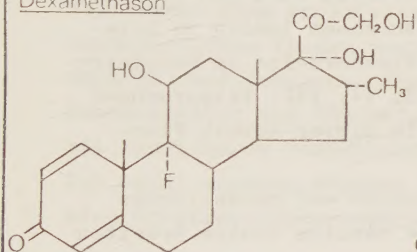
Cortisol



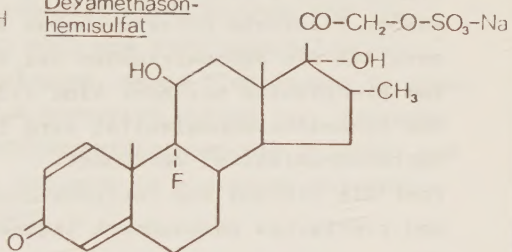
Prednisolon



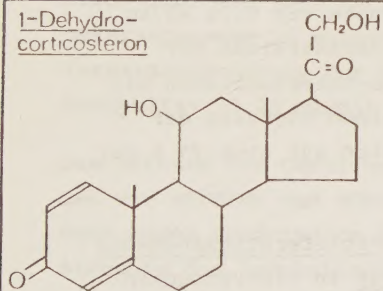
Dexamethason



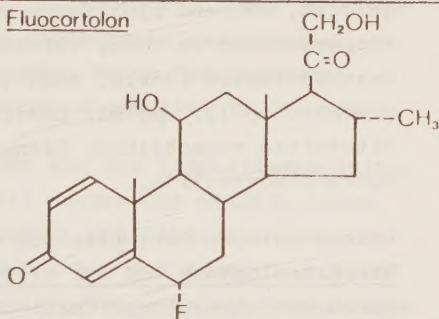
Dexamethason-hemisulfat



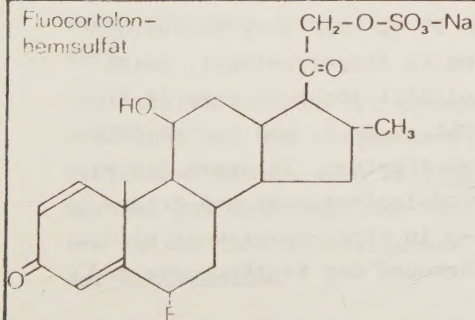
1-Dehydro-corticosteron



Fluocortolon



Fluocortolon-hemisulfat



Die systematische Suche nach weiteren Steroiden führte 1960 zur Darstellung des Fluocortolon. Ausgehend vom 1-Dehydro-Corticosteron wurde in 16-alpha-Stellung eine Methylgruppe substituiert; durch die Einführung eines Fluoratom in 6-alpha-Stellung erhielt man dann das Fluocortolon (6-alpha-Fluor-16-alpha-Methyl-1-Dehydro-corticosteron) (19). In seiner klinisch-therapeutischen Wirksamkeit entspricht das Fluocortolon etwa dem Prednisolon. Klinische Untersuchungen scheinen jedoch zu belegen, daß die Nebenwirkungen des Fluocortolon im Vergleich zum Prednisolon geringer sind (13, 14, 15). Entsprechend dem Dexamethasonhemisulfat wird in dieser Arbeit Fluocortolonhemisulfat verwendet.

Über die Wirkung von Corticosteroiden auf menschliches und tierisches Knochenmark liegen bereits einige Arbeiten vor.

Eine Regenerationshemmung der Granuloblasten beschreibt MÜLLER (24) nach Prednisolongaben von 1,5 - 4 mg/kg Körpergewicht, während niedrigere Dosierungen von 0,75 mg/kg Körpergewicht zu einer verstärkten Regeneration der Granuloblasten führte. Auch in-vitro-Untersuchungen mit Prednisolon (2,0 µg/ml) bewirkten einen Rückgang der Mitoserate menschlicher Granuloblasten auf etwa 25 % der Kontrollwerte (25).

Andere Autoren berichten von einer Proliferationshemmung der Granulopoese und der Erythropoese in Tierversuchen durch Prednisolon und Cortison (6, 18). FLEISCHER (10) fand eine beachtliche Verringerung der Gesamtzellzahl des Knochenmarkes von Kaninchen um 25 %, nach zwei Behandlungswochen mit Prednisolon (1,25 mg/kg Körpergewicht). Durch Prednisolonacetat wurde die Zellzahl sogar um etwa 44 % verringert. WEISSENFELS und BOLL sowie B. und U. CHRISTOPH (7, 8, 34) beschreiben in ihren Arbeiten, in denen die Wirkung von jeweils 0,25 µg/ml Prednisolonacetat und Triamcinolon auf Knochenmarkkulturen in vitro untersucht wird, ebenfalls eine Proliferationshemmung der Erythropoese und

eine etwas geringere Proliferationshemmung in der Granulopoese.

Auch Fluocortolon (0,25 µg/ml) scheint nach einer in-vitro-Untersuchung am menschlichen Knochenmark eine Proliferationshemmung der Erythropoese zu bewirken (20).

In ihren in-vitro-Untersuchungen an Ratten stellten dagegen MORRISON und TOEPFER (23) eine Proliferationsförderung der Granulopoese durch Cortisol (0,05 mg Cortisol/g Ratte und Tag) fest. Eine proliferationsfördernde Wirkung auf die Granuloblasten fanden auch BOLL und ihre Mitarbeiter an menschlichen Knochenmarkkulturen, denen Prednisolon in einer Konzentration von 250 µg/ml zugesetzt worden war. Versuche mit niedrigeren Prednisolonkonzentrationen wie 25 µg/ml und 2,5 µg/ml ergaben dagegen nur noch in einzelnen Kulturen eine Proliferationsförderung.

Eine Proliferationsförderung der Erythropoese wurde in Tierversuchen mit ACTH (4 bis 10 IE/kg Kaninchen und Tag) und Cortisol (0,008 mg/g Ratte und Tag) beobachtet (11, 16, 26). Auch WILDE und SCHELLACK (30, 35) fanden bei ihren in-vitro-Untersuchungen am menschlichen Knochenmark eine Proliferationsförderung der Erythropoese durch Dexamethason-hemisulfat (0,25 µg/ml) und Prednisolonsulfat (0,25 µg/ml).

Die Wirkung von Corticosteroiden auf das lymphatische System ist von BASERGA und MORSIANI (1) untersucht worden. Durch hohe Dosen Prednisolon (180 mg/die) erzielten sie eine Atrophie des lymphatischen Gewebes bei der Maus. Auch ELVES und TORNEY (9, 32) führten in-vitro-Versuche mit Prednisolon an menschlichen Lymphocyten durch. Nach Corticoidzusatz wurde die Zahl lymphatischer Zellen in der Kultur vermindert.

Schließlich ist die oft genannte Hemmwirkung von Corticosteroiden auf die Mitoseaktivität und das Wachstum verschiedener Gewebe auch an Fibroblastenkulturen untersucht worden. Mit Hydrocortison (0,5 µg/ml) erzielte RAPPAY (27) bei seinen in-vitro-Versuchen am Rattenmark eine Abnahme der Mitoseraten.

Auch TAIFOUR (31) stellte bei seinen Versuchen an Mäusefibroblasten fest, daß es mit steigender Konzentration von Prednisolon (0,01 µg/ml bis 1000 µg/ml) zu einem Absinken der Mitoserate kommt.

Dagegen wurde der wachstumshemmende Effekt des Cortisol durch andere Autoren in Frage gestellt (22, 28, 29, 33). Sie behaupten, daß es bei bestimmten niedrigen Dosierungen zu einer Wachstumsförderung bzw. Überlebensverlängerung der Fibroblasten sowohl von Mäusen, Ratten als auch des Menschen kommen würde.

Fragestellung

Aus der beschriebenen Literatur ist zu entnehmen, daß bisherige Untersuchungen über die Wirkung von Steroiden auf menschliches und tierisches Knochenmark sehr unterschiedliche Ergebnisse gebracht haben. In einer Reihenuntersuchung wurden daher verschiedene Steroide, bei gleicher Konzentration (0,25 µg/ml Kultur), in ihrer Wirkung auf menschliches Knochenmark in vitro untersucht (7, 8, 20, 30, 34, 35).

Im Rahmen dieser Untersuchung sollte in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des Dexamethasonhemisulfat mit der des Fluocortolonhemisulfat verglichen werden.

Besonders interessierte dabei die Frage, wie die Proliferation der Knochenmarkzellen durch die Corticoide verändert wird und worin sich die beiden Corticoide in ihrer Wirkung auf die Knochenmarkkultur unterscheiden.

Methode

Nach der CARREL'schen Technik, modifiziert von BOLL, wurden Kulturen von dem Knochenmark von 4 Patienten angelegt (3). Unter sterilen Bedingungen wird ein Koagulum aus 5 Teilen Eigenplasma, 3 Teilen Eigenserum, 1 Teil Corhormon und 1 Teil Dexamethasonhemisulfat-Lösung ($0,25 \mu\text{g/ml}$) hergestellt, das auf einen Objektträger gebracht wird. Auf dieses Medium wird ein Bröckchen Knochenmark gesetzt und anschließend mit einem Serumtröpfchen bedeckt. Darüber wird mit Vaseline ein hohlgeschliffenes Deckglas geheftet, worauf die Kultur umgedreht und der Rand mit Hartparaffin verschlossen wird. Der gleiche Vorgang, mit dem Knochenmark des selben Patienten, wird unter Zusatz von 1 Teil Fluocortolonhemisulfat ($0,25 \mu\text{g/ml}$) an Stelle des Dexamethasonhemisulfat wiederholt. Eine dritte Gruppe von Kulturen wird angelegt, denen kein Corticoid zugesetzt wird. Die Kulturen werden bei einer Temperatur von 37° Celsius bebrütet. Nach 24, 48 und 72 Stunden werden von jeder der drei Kulturgruppen Ausstriche angefertigt und nach der Methode von PAPPENHEIM gefärbt. So ergeben sich mit dem Originalpunktatausstrich pro Versuch 10 Ausstriche. Die Differenzierung der einzelnen Zellen des Knochenmarkes erfolgt nach BOLL (5). Um eine größtmögliche Genauigkeit bei der Differenzierung der einzelnen Zellen des Knochenmarkes zu erzielen, wurden die aufgelockerten Randgebiete der Präparate bevorzugt. Von jedem Ausstrich wurden etwa 2000 Zellen gezählt, so daß dem Gesamtergebnis annähernd 80 000 gezählte Zellen zugrunde liegen. Während der Differenzierung nach Zellarten wurde auch die Anzahl und Phase der in Teilung befindlichen Zellen notiert.

Das erhaltene Zahlenmaterial wurde wie folgt ausgewertet:

1. Es wurden Reifungskurven angefertigt, aus denen der prozentuale Anteil der verschiedenen Reifestadien der Erythro- und Granulopoese in Abhängigkeit von der Kulturdauer ersichtlich wird.
2. Der G/E-Index wurde bestimmt aus dem Quotienten der Anzahl aller weißer Zellen und der Anzahl aller roter Zellen.
3. Der Mitoseindex wurde jeweils für die rote und die weiße Reihe getrennt ausgerechnet und in promille angegeben. Der Mitoseindex drückt das Verhältnis der sich in einer Mitosephase befindenden Zellen zur Gesamtzahl teilungsfähiger Zellen aus.
4. Um die prozentuale Verteilung der Mitosephasen darzustellen, wurden Karyologische Kurven angefertigt.

Signifikanzberechnung

Die statistische Auswertung nahmen wir nach dem χ^2 -Verfahren vor. Es sollte mit diesem Verfahren entschieden werden, ob die Abweichung zwischen Kontroll- und Zusatzkultur zu einem bestimmten Zeitpunkt signifikant im Sinne der Statistik ist. Das χ^2 -Verfahren wurde auf bestimmte Fälle in der Erythropoese und Granulopoese angewandt. Auch die Ergebnisse bei den großen Retikulumzellen und die Mitoseindices wurden auf ihre Signifikanz im Sinne der Statistik überprüft. Die errechneten χ^2 -Werte sind aus den entsprechenden Tabellen zu entnehmen (Tab. 1-4 und Tab. 17, 18). Aus einer logarithmischen Kurve wurden dann unter Berücksichtigung der entsprechenden Freiheitsgrade die Wahrscheinlichkeitswerte p abgelesen. Von einer statistischen Signifikanz wird in dieser Arbeit gesprochen, wenn der Wahrscheinlichkeitswert p kleiner als 0,01 ist.

Eine nähere Erklärung des Chi^2 -Testes findet man bei
BELITZ (2) und FUCHS (12).

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung meiner
Ergebnisse bin ich Prof. Dr. H. Belitz, vom Institut für
Genetik der FU Berlin, zu Dank verpflichtet.

Beispiel für die Signifikanzberechnung

Fall I, Erythropoese 24^h, Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Kontrolle + Zusatz	p
PE	18	20	38	0,04
bE	118	36	154	0,15
pE	318	171	489	0,47
oE	10	15	25	0,02
rE	34	307	341	0,32
	$n_1 = 498$	$n_2 = 549$	$n_{\text{ges}} = 1047$	1,00

Zelltyp	$E_{\text{Kontrolle}}$	E_{Zusatz}	$\frac{(B-E)^2}{E_{\text{Kontrolle}}}$	$\frac{(B-E)^2}{E_{\text{Zusatz}}}$
PE	19,92	21,96	0,185	0,175
bE	74,70	82,35	25,098	26,087
pE	234,06	258,03	30,103	29,354
oE	9,96	10,98	0,000	1,472
rE	159,36	175,68	98,614	98,161
	$n_1 = 498$	$n_2 = 549$	$\chi^2_{\text{K}} = 154$	$\chi^2_{\text{Z}} = 155,249$

$$\chi^2 = \sum \frac{(B-E)^2}{E}$$

$$\frac{(B-E)^2}{E_{\text{ges}}}$$

PE 0,360

bE 51,185

pE 59,457

oE 1,472

rE 196,775

$\chi^2_3 = 309,249$

$p < 10^{-10}$ (signifikant)

=====

$E = \text{Erwartungswert} = p \cdot n_1 = 0,04 \cdot 498 = 19,92$

$B = \text{Beobachtungswert} = \text{Kontrolle}$

$p = \text{Wahrscheinlichkeitswert} = \frac{\text{Kontr.} + \text{Zusatz}}{n_{\text{gesamt}}} = \frac{38}{1047} = 0,04$

Erläuterungen zu den Abbildungen 1 - 10

Abszisse: Der prozentuale Anteil der verschiedenen Reifestadien der Erythropoese wird auf dem linken Teil der Abszisse additiv aufgetragen. Entsprechend werden die Zellen der Granulopoese auf dem rechten Teil der Abszisse vermerkt.

Zellen der Erythropoese in % :

PE = Proerythroblasten
bE = basophile Erythroblasten
pE = polychromatische Erythroblasten
oE = oxyphile Erythroblasten
rE = reife Erythroblasten

Zellen der Granulopoese in % :

Mb = Myeloblasten
Prom = Promyelocyten
Myel = neutrophile Myelocyten
e M = eosinophile Myelocyten
b M = basophile Myelocyten
Mob = Monoblasten
MM = Metamyelocyten
St = Stabkernige
Sg = neutrophile Segmentkernige
e Sg = eosinophile Segmentkernige
b Sg = basophile Segmentkernige
Moc = Monocyten

_____ = Kontrollkulturen
- - - - - = Dexamethasonhemisulfat-Kulturen
 bzw. Fluocortolonhemisulfat-Kulturen

Ordinate: Oben mit der Stunde Null beginnend, wird fortlaufend die Kulturdauer von 24, 48 und 72 Stunden aufgetragen.

Zellarten der Erythro- sowie Granulopoese, die weniger als 1 % ausmachten, wurden nicht einzeln aufgetragen.

r MI = roter Mitoseindex - w MI= weißer Mitoseindex

E R G E B N I S S E

Versuch I: Knochenmark der Patientin E.N., 70 Jahre

Klinische Diagnose: Dekompensierte Leberzirrhose
Diabetes mellitus, euthyreote Knoten-
struma mit mandaringroßem Knoten
im rechten Lappen.

Therapie zur Zeit der Lanicor ^(R) 2 x 0,25 mg/die
Sternalpunktion: Euglucon ^(R) 5 mg/die

Blutbild am Tag der Hb = 13,7 g%, Erythrocyten = 4,18 Mill/ μ l
Sternalpunktion: Hb_E = 32,6 pg, Thrombocyten = 96 000/ μ l
Leukozyten = 4106/ μ l
Stabh kernige = 5 %, Segmentkernige = 66%
Lymphocyten = 23 %, Monocyten = 6%

BSG: 30/42 mm n.W.

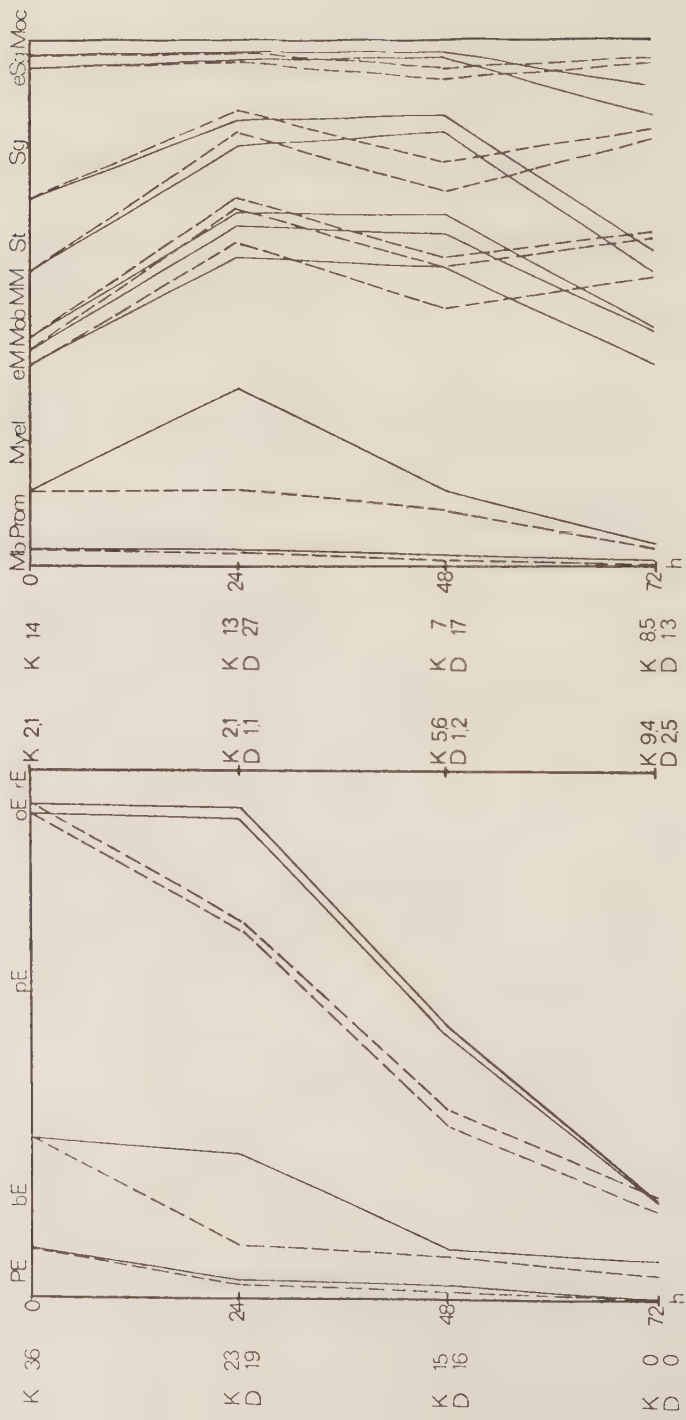
ERYTHROPOESE

rote r MI

GE Index

weißer MI

GRANULOPOESE



— Kontrolle (K)
 --- Dexamethasonhemisulfat (D)

Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 1):

Die Reifungskurve der Erythropoese zeigt nach 24 Stunden im Dexamethasonhemisulfat-Präparat eine Abnahme der basophilen Erythroblasten bei gleichbleibender Zahl polychromatischer Erythroblasten und Zunahme der reifen Erythroblasten. Nach 48 Stunden nimmt die Zahl der reifen Erythroblasten weiter zu, bei Verminderung der polychromatischen Erythroblasten. Nach 72 Stunden gleichen sich Kontroll- und Zusatzkurve an.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 1):

Die Hormonkultur zeigt nach 24 Stunden eine Zunahme an Myelocyten bei gleichzeitiger Abnahme der Promyelocytenzahl. Während die 48-Stunden-Kultur eine leichte Linksverschiebung zeigt, kommt es nach 72 Stunden zu einem erneuten Anstieg der Myelocytenzahl mit einer Rechtsverschiebung der nachfolgenden Kurvenwerte.

3. G/E-Index (Tab. 5)

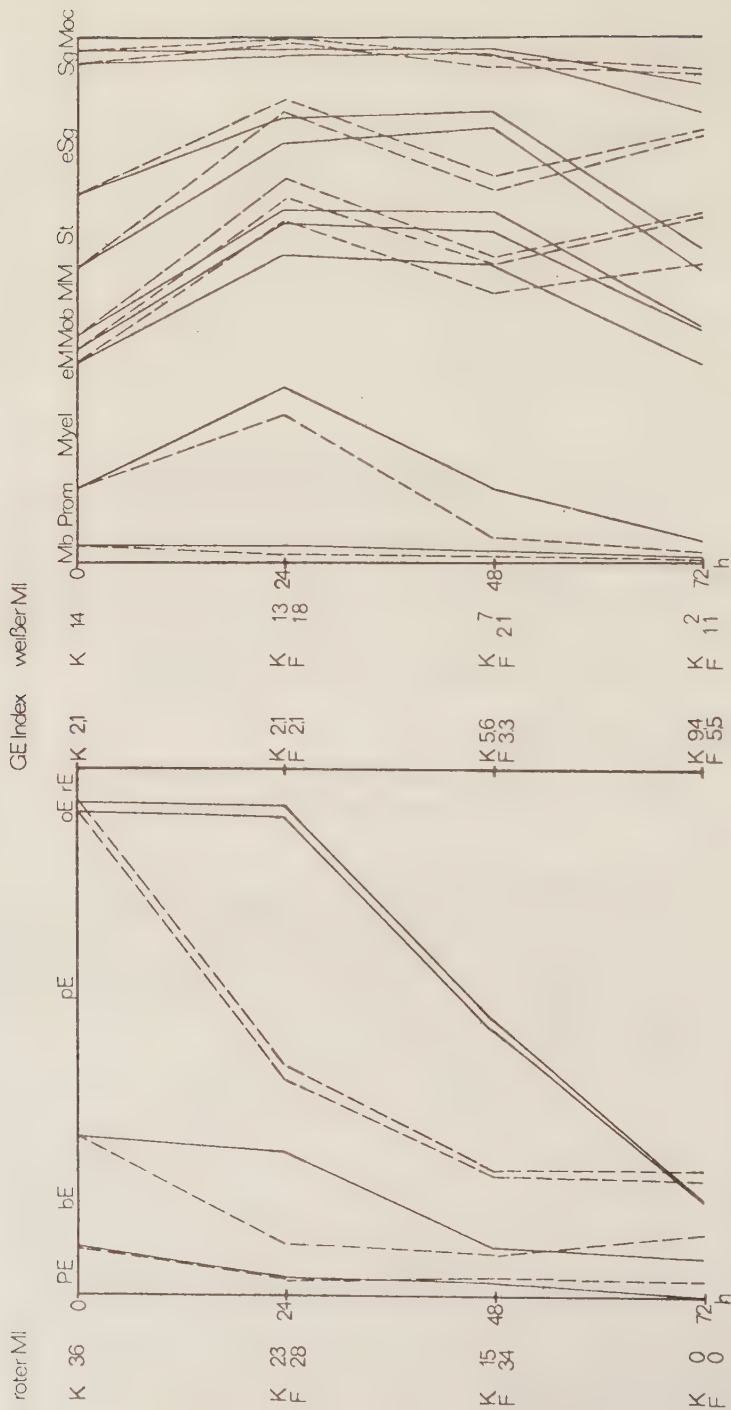
Die G/E-Indices liegen in den Zusatzpräparaten bei 24, 48 und 72 Stunden unter den Kontrollwerten.

4. Mitoseindices (Tab. 6, 7)

Die Mitoseindices der weißen Reihe sind nach 24, 48 und 72 Stunden im Zusatzpräparat erhöht. Der Mitoseindex für die Erythropoese zeigt nach 24 Stunden eine Abnahme in der Hormonkultur und gleicht sich nach 48 Stunden dem Wert der Kontrollkultur an.

ERYTHROPOESE

GRANULOPOESE



— Kontrolle (K)
 --- Fluocortolonhemisulfat (F)

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 2)

Die Reifungskurve der Erythropoese zeigt nach 24 und 48 Stunden eine noch signifikante Linksverschiebung (Tab. 1). Diese Linksverschiebung ist deutlicher als im Dexamethasonhemisulfatpräparat. Nach 72 Stunden nähern sich wieder die Werte von Kontroll- und Zusatzkurve.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 2)

Während es nach 24 Stunden zu einer Zunahme teilungsfähiger Zellen kommt, nehmen sie im 48-Stunden-Präparat wieder ab. Im 72-Stunden-Ausstrich zeigt sich, daß die Kontrollkultur weitgehender ausgereift ist als die Zusatzkultur. Diese Veränderungen in der Hormonkultur waren statistisch signifikant (Tab. 2).

Die Kurve gleicht der nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat (Abb. 1).

3. G/E-Index (Tab. 8)

Die G/E-Indices liegen nach 48 und 72 Stunden unter den Kontrollwerten. Im Dexamethasonhemisulfatpräparat ist auch der 24 Stunden-Wert vermindert.

4. Mitoseindices (Tab. 9, 10)

In der Erythropoese liegen die Mitoseindices nach 24 und 48 Stunden über den Kontrollwerten. Der Anstieg der Indices ist deutlicher als im Dexamethasonhemisulfatpräparat.

In der Granulopoese ist die Mitoserate in den Zusatzkulturen nach 24 und 48 Stunden gegenüber den Kontrollwerten erhöht. Nach 72 Stunden ist eine Abnahme festzustellen.

Fall I, χ^2 -Test für die Erythropoese,
Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	$(B-E)^2/E$	Stat.Ergebnis/Zeit
PE	18	20	0,0003 0,0002	$24^h :$ $p < 10^{-10}$ signifikant
bE	118	36	27,3398 24,8001	
pE	318	171	31,3634 28,4498	
oE	10	15	0,3007 0,2728	
rE	34	307	101,3220 91,9096	
	498	549	$\chi^2_7 = 305,759$	

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	$(B-E)^2/E$	
PE	6	18	1,163 1,620	$48^h :$ $p < 10^{-10}$ signifikant
bE	18	12	1,707 2,377	
pE	106	54	16,433 22,880	
rE	130	278	6,923 9,639	
	260	362	$\chi^2_3 = 62,747$	

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	$(B-E)^2/E$	
PE				$72^h :$ $p = 0,42$ nicht signifikant
bE	8	33	1,129 0,447	
pE	12	29	0,012 0,004	
rE	90	216	0,121 0,048	
	110	278	$\chi^2_2 = 1,763$	

Tab. 1

Fall I, χ^2 -Test für die Granulopoese,
Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zellart	Kontrolle	Zusatz	(B-E) ² /E	Stat.Ergebnis/Zeit
Mbl	30	18	2,380	$\frac{24^h}{p < 10^{-7}}$ signifikant
			2,127	
Pro	224	310	2,046	
			1,829	
Myl	268	440	13,107	
			11,717	
EM	64	51	1,740	
			1,555	
bM	16	34	2,447	
			2,188	
Prm	12	12	0,039	
			0,035	
Met	140	124	1,900	
			1,699	
St	50	29	4,333	
			3,873	
Sg	124	129	0,175	
			0,157	
ESg+bSg	6	4	0,347	
			0,310	
Mon	20	28	0,311	
			0,278	
	1054	1179	$\chi^2_{40} = 54,60$	

Tab. 2

Fall I, χ^2 -Test für die Granulopoese,

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zellart	Kontrolle	Zusatz	(B-E) ² /E	Stat.Ergebnis/Zeit
Mb1	32	18	0,825 0,989	$\frac{48^h}{p < 10^{-10}}$ signifikant
Pro	174	38	29,540 35,403	
Myl	624	566	0,942 1,129	
EM	94	66	0,526 0,631	
bM	12	5	0,805 0,965	
Prm	14	12	0,002 0,002	
Met	228	152	2,097 2,513	
St	56	34	0,980 1,175	
Sg	166	249	16,037 19,221	
ESg+bSg	9	27	5,752 6,894	
Mon	34	37	0,572 0,685	
	1443	1204	$\chi^2_{10} = 127,69$	

Tab. 2

Fall I, χ^2 -Test für die Granulopoese,
Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zellart	Kontrolle	Zusatz	(B-E) ² /E	Stat.Ergebnis/Zeit
Mbl	12	7	1,840	$\frac{72^h}{p = 10^{-10}}$ signifikant
			1,376	
Pro	28	24	1,482	
			1,109	
Myl	352	766	33,435	
			25,016	
eM	68	129	3,156	
			2,361	
bM+Prm	8	7	0,388	
			0,291	
MM	116	194	2,095	
			1,568	
St	40	19	8,614	
			6,445	
Sg	276	144	51,534	
			38,558	
ESg	52	11	23,248	
			17,394	
			2,631	
Moc	88	85	1,968	
	1040	1390	$\chi^2_g = 224,52$	

Tab. 2

Versuch II: Knochenmark des Patienten M.R., 71 Jahre

Klinische Diagnose: Hinterwandinfarkt, ungeklärte
erhöhte Blutsenkungsreaktion,
cerebrale Ischämie

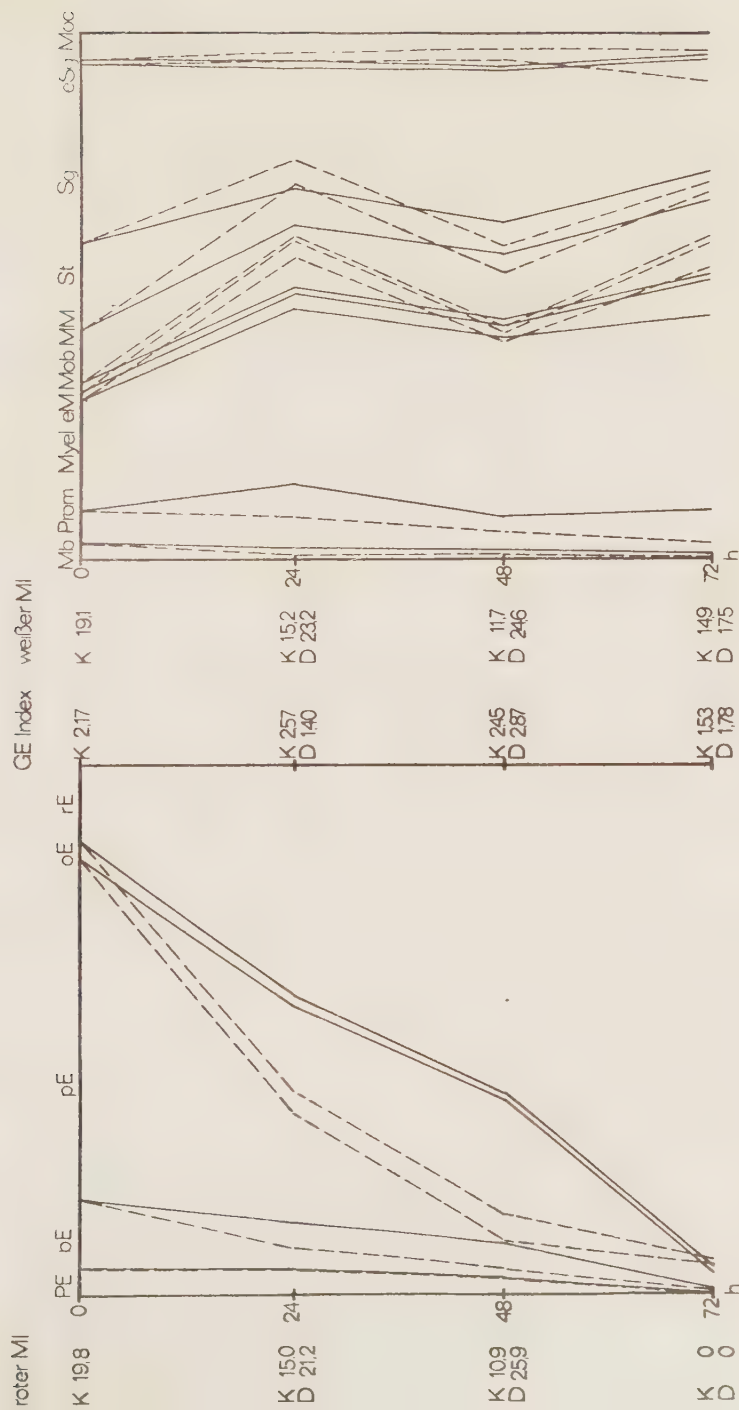
Therapie zur Zeit der Kaliumjodat^(R) 3 x 5 g/die
Sternalpunktion: Lanitop^(R) 2 x 1 Tbl/die
Ferrlecit^(R) 80 mg/die

Blutbild am Tag der Hb = 10,1 g%, Erythrocyten = 3,36 Mill/ul
Sternalpunktion: Hb_E = 30,0 pg
Leukocyten = 4000/ul
Eosinophile = 1 %, Stabkernige = 6%
Segmentkernige = 37 %,
Lymphocyten = 45 %, Monocyten = 11 %

BSG: 58/72 mm n.W.

ERYTHROPOESE

GRANULOPOESE



— Kontrolle (K)
 --- Dexamethasonhemisulfat (D)

Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 3)

Die Reifungskurve der roten Reihe zeigt nach 24 und 48 Stunden eine Linksverschiebung mit Zunahme der reifen Zellen. Nach 72 Stunden sind die Kurven nahezu deckungsgleich.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 3)

Die Reifungskurve der weißen Reihe zeigt nach 24 Stunden eine Rechtsverschiebung. Die Zahl der unreifen Zellen, besonders der Myelocyten, ist vermehrt. Während sich die Kulturkurven nach 48 Stunden fast angleichen, ist nach 72 Stunden eine erneute Reifungshemmung festzustellen.

3. G/E-Index (Tab. 5)

Der G/E-Index ist nach 24 Stunden kleiner als in der Kontrolle. Nach 48 und 72 Stunden findet man in den Zusatzpräparaten einen erhöhten G/E-Index im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollindices.

4. Mitoseindices (Tab. 6,7)

In der Erythropoese sind in den beiden ersten Kulturtagen in den Zusatzkulturen mehr Mitosen als in den Kontrollen. Am dritten Kulturtag waren keine Mitosen zu sehen. In der Granulopoese ist die Mitoserate in den Zusatzkulturen an allen Kulturtagen größer als in den entsprechenden Kontrollkulturen.

ERYTHROPOESE

roter Ml

K 198

K 150
F 224

K 109
F 192

K 0
F 0

PE bE

pE

oE

rE

GE Index

weißer Ml

K 198

K 152
F 251

K 117
F 227

K 149
F 164

K 257
F 125

K 245
F 253

K 153
F 138

GRANULOPOESE

Mb Prom Myel eMMob MM St Sg eSg Moc

0

24

48

72

h

— Kontrolle (K)
--- Fluocortolonhemsulfat (F)

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 4)

In den Hormonkulturen kommt es nach 24 und 48 Stunden zu einer signifikanten Linksverschiebung mit einer Zunahme an reifen Zellen (Tab. 3). Besonders nach 24 Stunden ist die Zunahme reifer Zellen deutlicher als in der Dexamethasonhemisulfat-Kultur. Nach 72 Stunden sind die Kurven der Kontroll- und Zusatzkultur nahezu deckungsgleich.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 4)

Die Reifungskurve der weißen Reihe zeigt nach 24 Stunden eine signifikante Rechtsverschiebung (Tab. 4). Diese Rechtsverschiebung, mit Zunahme der Myelocyten, ist deutlicher als in der Dexamethasonhemisulfat-Kultur. Nach 48 Stunden verlaufen Kontroll- und Zusatzkulturkurve fast gleich, während nach 72 Stunden wieder eine Rechtsverschiebung bei der Zusatzkultur zu erkennen ist. Der Kurvenverlauf nach 48 und 72 Stunden zeigt im Vergleich zur Dexamethasonhemisulfatkultur keinen so deutlichen Unterschied wie der Kurvenverlauf nach 24 Stunden Kultur (Abb. 3).

3. G/E-Index (Tab. 8)

Nach 48 Stunden liegt der G/E-Index der Kultur mit Hormonzusatz über dem Kontrollwert. Dagegen liegen die G/E-Indices nach 24 und 72 Stunden unter den Kontrollen.

4. Mitoseindices (Tab. 9, 10)

Die Mitoseindices der weißen und der roten Reihe sind größer als in den Kontrollen. Während die Zunahme an Mitosen nach 24 Stunden deutlicher ist als beim Dexamethasonhemisulfat, liegt sie am zweiten und dritten Kulturtag unter der beim Dexamethasonhemisulfat.

Fall II, χ^2 -Test für die Erythropoese,
Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zellart	Kontrolle	Zusatz	(B-E) ² /E	Stat.Ergebnis/Zeit
PE	22	12	5,528 3,593	$\frac{24^h}{p < 10^{-10}}$ signifikant
bE	41	6	27,301 17,747	
pE	194	139	30,071 19,548	
oE	9	21	0,672 0,437	
rE	204	545	28,112 18,275	
	470	723	$\chi^2_{\varphi} = 151,28$	

Zellart	Kontrolle	Zusatz	(B-E) ² /E	Stat.Ergebnis/Zeit
PE	15	12	0,211 0,206	$\frac{48^h}{p < 10^{-10}}$ signifikant
bE	31	5	9,869 9,610	
pE	130	23	39,376 38,342	
oE	6	12	0,934 0,909	
rE	300	443	12,084 11,767	
	482	495	$\chi^2_{\varphi} = 123,31$	

Tab. 3

Fall II, χ^2 -Test für die Granulopoese,

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

Zellart	Kontrolle	Zusatz	$(B-E)^2/E$	Stat.Ergebnis/Zeit
Mbl	20	8	0,991 1,324	$\frac{24^h}{p < 10^{-10}}$ signifikant
Pro	150	48	11,925 15,936	
Myl	402	530	32,228 43,066	
eM	40	29	0,007 0,009	
bM+Prm	12	8	0,027 8,560	
MM	165	55	12,191 16,290	
St	84	65	0,017 0,023	
Sg	270	136	6,146 8,213	
ESg	6	4	0,013 0,018	
Moc	63	24	3,522 4,706	
	1212	907	$\chi^2_g = 156,69$	

Tab. 4

Versuch III: Knochenmark des Patienten P.B., 73 Jahre

Klinische Diagnose: Polyneuropathie unklarer Genese

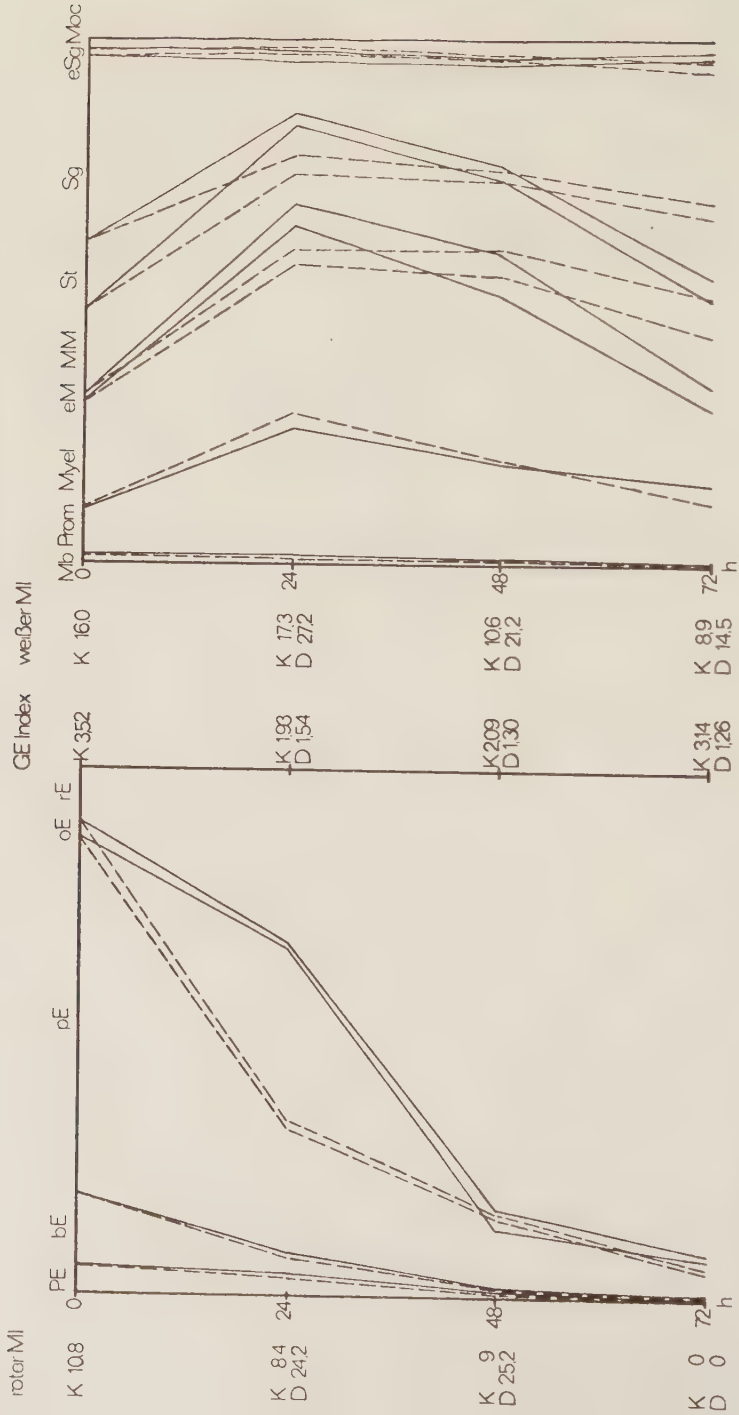
Therapie zur Zeit der Valium^(R) 1 x 5 mg /die
Sternalpunktion: Lanitop^(R) 3 x 1 Tbl/die
Extin^(R) 4 x 2 Tbl/die

Blutbild am Tag der Hb = 11,5 g%,
Sternalpunktion: Erythrocyten = 4,35 Mill/ μ l
Hb_E = 26,4 pg
Leukocyten = 9000/ μ l

BSG: 90/124 mm n.W.

ERYTHROPOESE

GRANULOPOESE



Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 5)

Die Reifungskurve der Erythropoese zeigt nach 24 Stunden im Dexamethasonhemisulfatpräparat eine Linksverschiebung. Nach 48 und 72 Stunden verlaufen die Kurven fast deckungsgleich.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 5)

Nach 24 Stunden erkennt man im Zusatzpräparat eine Vermehrung reifer Zellen, die nach 48 Stunden nicht mehr zu sehen ist. Im letzten Ausstrich zeigt sich, daß die Kontrollkultur weitgehender ausgereift ist als die Zusatzkultur.

3. G/E-Index (Tab. 5)

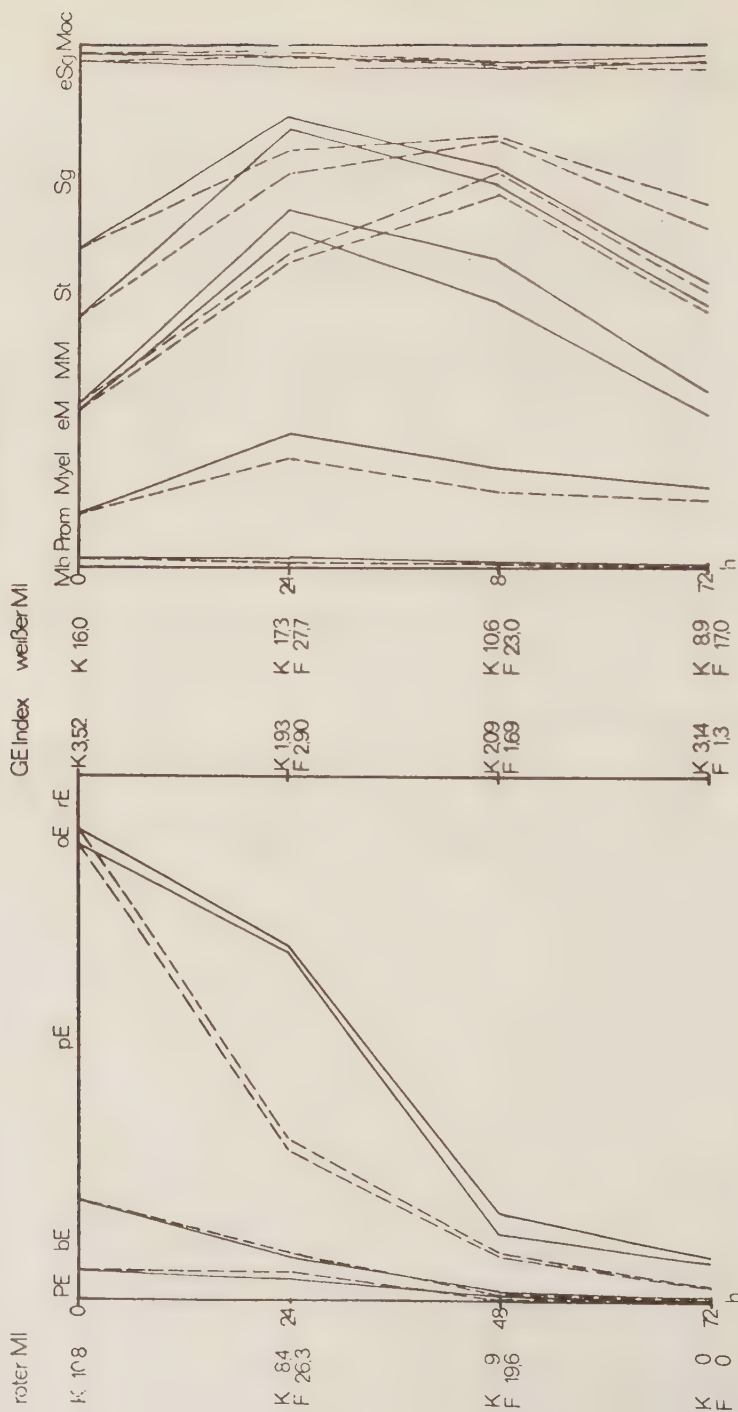
Die G/E-Indices liegen in den Kulturen mit Hormonzusatz an allen drei Kulturtagen unter den Kontrollen.

4. Mitoseindices (Tab. 6, 7)

Sowohl in der Erythropoese als auch in der Granulopoese kommt es an allen drei Kulturtagen zu einer Zunahme der Mitosen. Nur in der 72-Stunden-Kultur sind bei der Erythropoese keine Mitosen zu sehen.

GRANULOPOESE

ERYTHROPOESE



— Kontrolle (K)
 --- Fluocortolonhemisulfat (F)

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 6)

Wie beim Zusatz von Dexamethasonhemisulfat kommt es auch durch Fluocortolonhemisulfat nach 24 Stunden zu einer Zunahme reifer Zellen. Diese Zunahme reifer Zellen ist im Gegensatz zum Dexamethasonhemisulfat auch noch nach 48 und 72 Stunden zu erkennen.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 6)

Die 24-Stunden-Zusatzkultur zeigt eine Linksverschiebung. Nach 48 Stunden kommt es in der Zusatzkultur zu einer Rechtsverschiebung mit starkem Anstieg der Myelocytenzahl. Diese Reifungshemmung ist in der Dexamethasonhemisulfat-Kultur nicht zu sehen. Danach tritt eine Ausreifung der weißen Zellen ein. Nach 72 Stunden Bebrütungszeit liegen aber im Kontrollpräparat mehr reife Zellen vor als im Fluocortolonhemisulfatpräparat.

3. G/E-Index (Tab. 8)

Die G/E-Indices liegen in den Zusatzkulturen nach 48 und 72 Stunden unter den Kontrollen. Dieses Ergebnis ist auch nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat zur Kultur zu finden. Dagegen kommt es durch Fluocortolonhemisulfat nach 24 Stunden zu einem Anstieg des G/E-Index im Vergleich zur Kontrolle.

4. Mitoseindices (Tab. 9, 10)

In der Erythropoese liegen die Mitoseindices nach 24 und 48 Stunden über den Kontrollwerten. Nach 72 Stunden waren keine Mitosen zu sehen. In der Granulopoese ist die Zahl der Mitosen an allen drei Kulturtagen größer als bei den entsprechenden Kontrollen. Dieses Ergebnis entspricht der Beobachtung bei der entsprechenden Kultur mit Dexamethasonhemisulfat als Zusatz (Abb. 5).

Versuch IV: Knochenmark der Patientin B.B., 24 Jahre

Klinische Diagnose: Chronische myeloische Leukämie

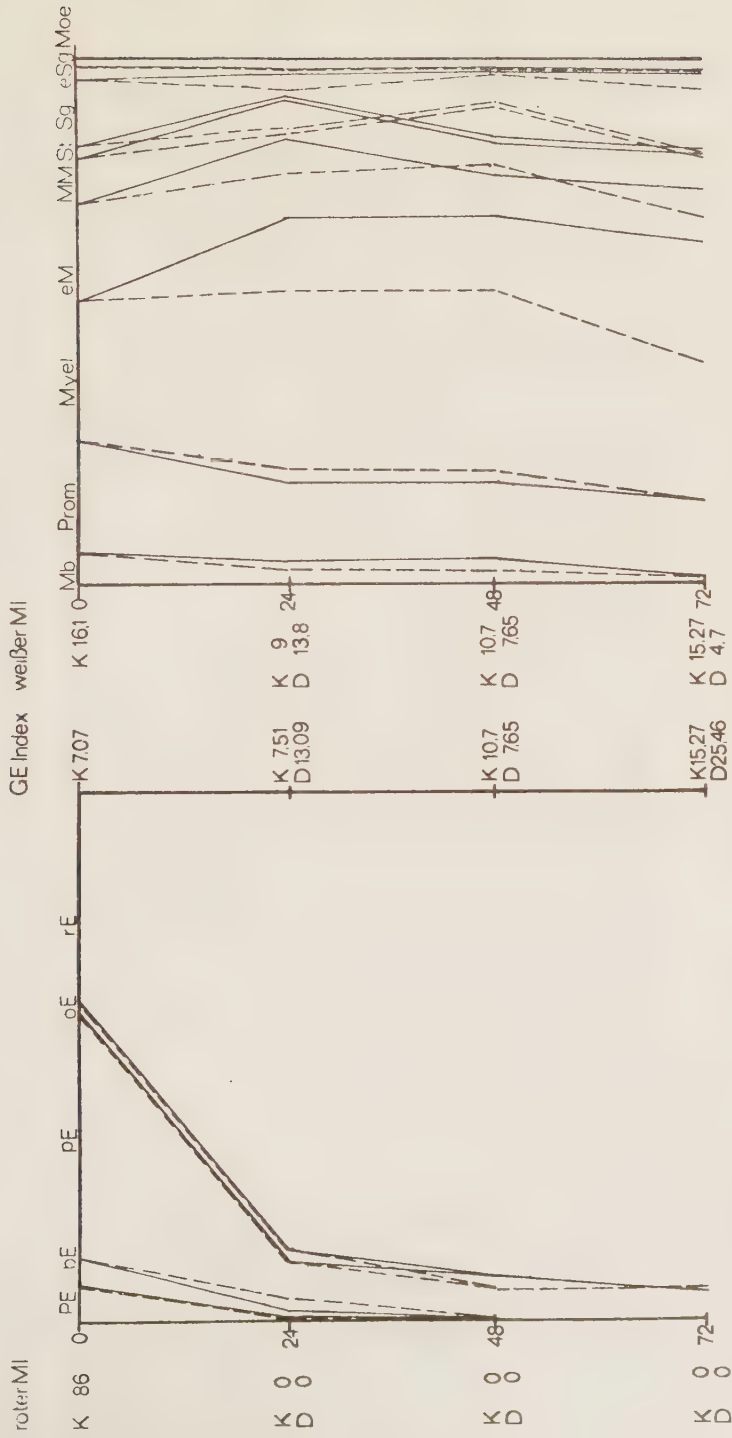
Therapie zur Zeit der Myelobromol^(R) 1 Tbl/die
Sternalpunktion: Cebion^(R) 1/2 g /die

Blutbild am Tag der Hb = 8,1 g%, Erythrocyten = 3,36 Mill/ μ l
Sternalpunktion: Hb_E = 23,7 pg
----- Leukocyten = 42 000/ μ l, Basophile = 20 %
Eosinophile = 2 %, Myeloblasten = 13 %
Promyelocyten = 14 %, Myelocyten = 13 %
Metamyelocyten = 6 %, Stabkernige = 16 %
Segmentkernige = 15 %, Thrombocyten =
670 000/ μ l

BSG: 26/48 mm n.W.

ERYTHROPOESE

GRANULOPOESE



— Kontrolle (K)
 --- Dexmethasonhemisulfat (D)

Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 7)

Die Kontrollkurve und die Kurve nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat verlaufen annähernd gleich. Nur nach 24 Stunden kommt es zu einer Vermehrung der basophilen Erythroblasten.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 7)

Für die 24-Stunden-Kultur ergibt sich eine Linksverschiebung der Kurven mit Zusatz. Diese Linksverschiebung ist auch noch nach 48 Stunden zu sehen, bei einer Zunahme der Metamyelocyten. In der Kultur nach 72 Stunden fällt, wie schon nach 48 Stunden, die Vermehrung an eosinophilen Myelocyten auf.

3. G/E-Index (Tab. 5)

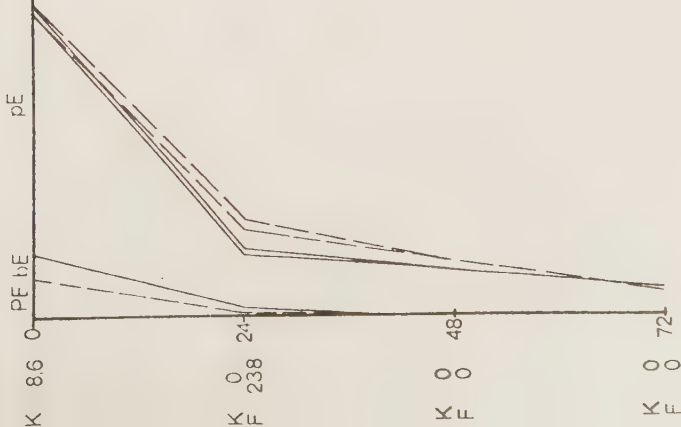
Die G/E-Indices liegen in den Zusatzkulturen nach 24 und 72 Stunden über den Kontrollwerten. Nach 48 Stunden findet man im Zusatzpräparat einen niedrigeren G/E-Index im Vergleich zur Kontrolle.

4. Mitoseindices (Tab. 6,7)

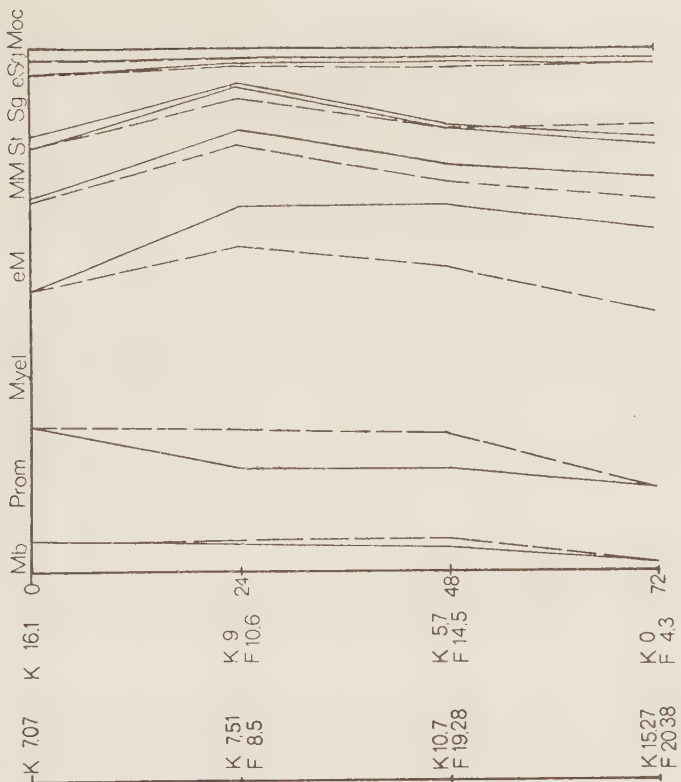
In der roten Reihe waren an allen drei Kulturtagen keine Mitosen zu sehen. In der weißen Reihe lag die Zahl der Mitosen nach 24 Stunden über dem Kontrollwert, nach 48 Stunden kommt es zu einem Absinken gegenüber der Kontrolle und nach 72 Stunden zu einer erneuten Vermehrung der Mitosen über den Kontrollwert hinaus.

ERYTHROPOESE

roter Ml



GE Index weißer Ml



— Kontrolle (K)
 --- Fluocortolonehemisulfat (F)

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese (Abb. 8)

In der 24-Stunden-Zusatzkultur kommt es im Gegensatz zur Dexamethasonhemisulfat-Kultur (Abb. 7) zu einer geringen Reifungshemmung. Nach 48 bzw. 72 Stunden sind die Kurven fast deckungsgleich.

2. Reifungskurve der Granulopoese (Abb. 8)

Für die 24- und 48-Stunden-Zusatzkultur ergibt sich, mit Ausnahme der Promyelocyten, eine Linksverschiebung. Ein gleiches Ergebnis findet man nach 72 Stunden Bebrütungszeit. Im Bereich der Myeloblasten und der Promyelocyten sind hier Kontroll- und Zusatzkurven deckungsgleich.

3. G/E-Index (Tab. 8)

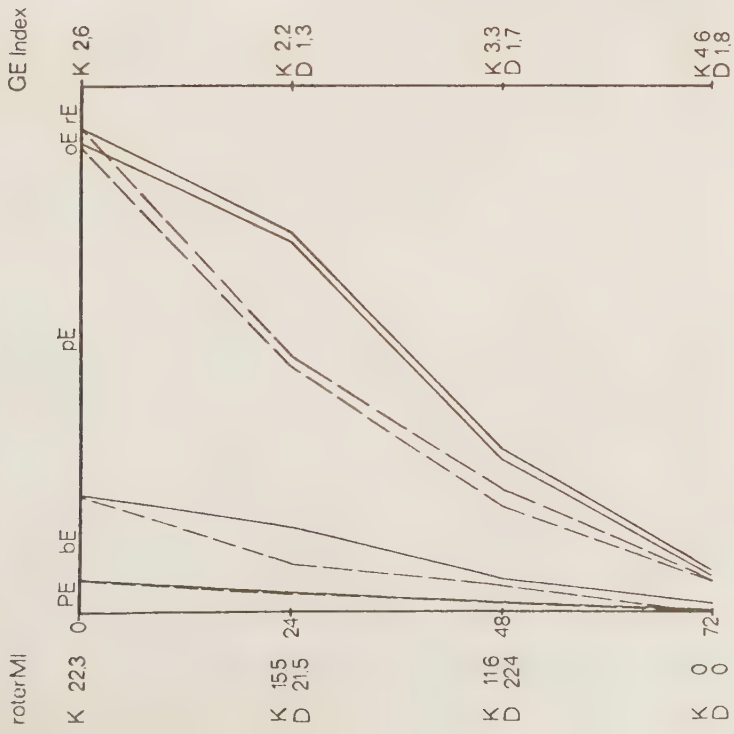
Die G/E-Indices liegen in den Kulturen mit Hormonzusatz an allen drei Kulturtagen höher als in den Kontrollen.

4. Mitoseindices (Tab. 9, 10)

Nach 24 Stunden sind in der Erythropoese im Gegensatz zur Kontrolle und im Unterschied zur Kultur mit Dexamethasonhemisulfat Mitosen zu finden.

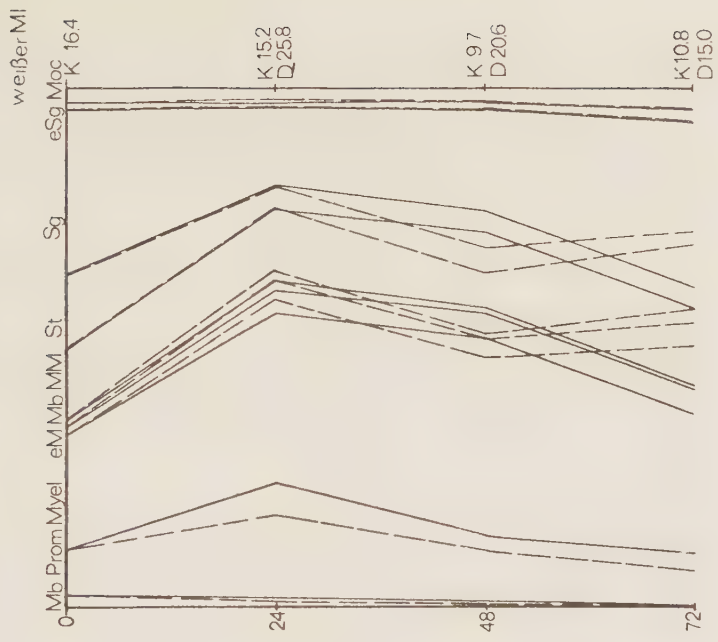
In der Granulopoese liegen die Mitoseindices der Zusatzkulturen über den Kontrollwerten.

ERYTHROPOESE



— Kontrolle (K)
--- Dexamethasonhemsulfat (D)

GRANULOPOESE



Mittelwertkurve Fall I+II+III Abb 9

Zusammenfassung der Versuche I - III

Die Auswertung der Mittelwerte erfolgte aus Gründen der Vergleichbarkeit der klinischen Krankheitsbilder ohne den Fall IV (chronische myeloische Leukämie).

Abb. 9: Mittelwertkurve, Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese

Es ergibt sich besonders bei der 24-Stunden-Zusatzkultur eine Linksverschiebung, die bei den Kulturen nach 48 und 72 Stunden schwächer ausgeprägt ist.

2. Reifungskurve der Granulopoese

Nach 24 Stunden sind Kontroll- und Zusatzkurve nahezu deckungsgleich. Nach 48 Stunden ist die Zusatzkurve nach links verschoben und nach 72 Stunden ist in der Zusatzkultur eine Rechtsverschiebung erkennbar.

3. G/E-Index (Mittelwerte Tab. 5)

Alle Mittelwerte der G/E-Indices der Zusatzkulturen nach 24, 48 und 72 Stunden sind kleiner als die der Kontrollen.

4. Mitoseindices (Mittelwerte Tab. 6, 7)

In der Erythropoese liegen die Mittelwerte der Mitoseindices bei den Zusatzkulturen nach 24 und 48 Stunden über den Kontrollen. Nach 48 Stunden ergibt sich ein etwas größerer Mitoseindex als nach 24 Stunden Bebrütungsdauer. Am dritten Kulturtag traten keine Mitosen auf. In der Granulopoese liegen die Mitoseindices der Zusatzkulturen jeweils höher als in den Kontrollen. Dieser Anstieg der Mitosen wurde für die Werte bei 24 und 48 Stunden Bebrütungsdauer statistisch signifikant.

Kontrollen					Dexamethasonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	2,1	2,10	5,60	9,40	1,10	1,20	2,50
II	2,17	2,57	2,45	1,53	1,40	2,87	1,78
III	3,52	1,93	2,09	3,14	1,54	1,30	1,26
Summe	7,79	6,60	10,14	14,07	4,04	5,37	5,54
Mittelwert	2,60	2,20	3,38	4,69	1,35	1,79	1,85

Tabelle 5: G/E-Indices

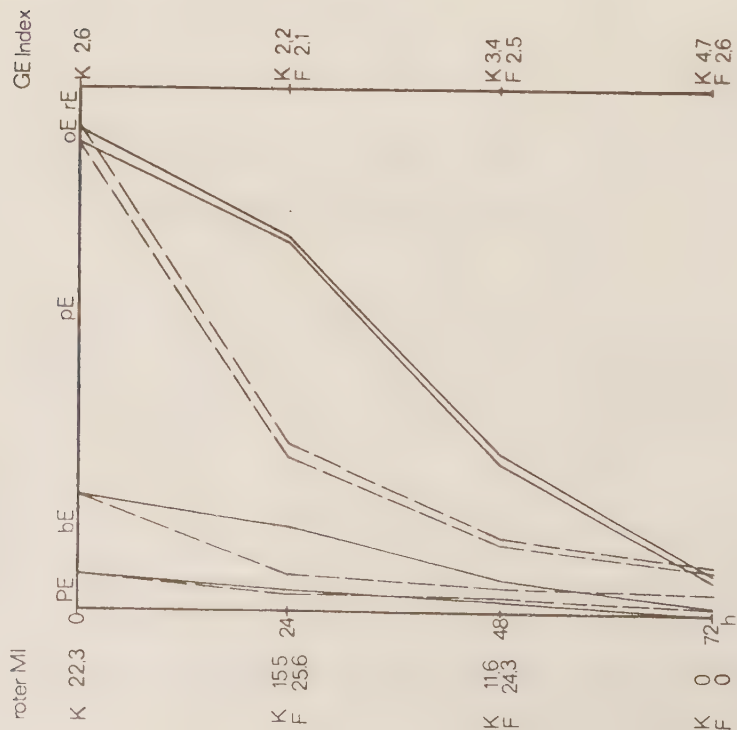
Kontrollen					Dexamethasonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	36,0	23,0	15,0	0	19,0	16,0	0
II	19,8	15,0	10,9	0	21,2	25,9	0
III	10,9	8,4	9,0	0	24,2	25,2	0
Summe	66,7	46,4	34,9	0	64,4	67,1	0
Mittelwert	22,3	15,5	11,6	0	21,5	22,4	0

Tabelle 6: Mitoseindices für die Erythropoese in ‰

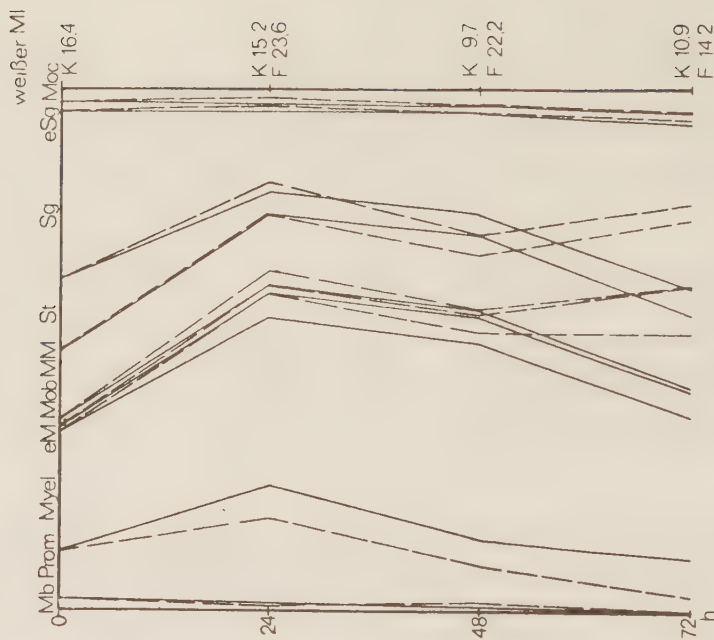
Kontrollen					Dexamethasonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	14,0	13,0	7,0	8,5	27,0	16,0	13,0
II	19,1	15,2	11,7	14,9	23,2	24,6	17,5
III	16,0	17,3	10,6	8,9	27,2	21,2	14,5
Summe	49,1	45,5	29,3	32,3	77,4	61,8	45,0
Mittelwert	16,4	15,2	9,7	10,8	25,8	20,6	15,0

Tabelle 7: Mitoseindices für die Granulopoese in ‰

ERYTHROPOESE



GRANULOPOESE



— Kontrolle (K)
--- Fluocortolonehemisulfat (F)

Zusammenfassung der Versuche I - III

Abb. 10: Mittelwertkurve, Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

1. Reifungskurve der Erythropoese

Es ergibt sich besonders bei der 24- und 48-Stunden-Zusatzkultur eine Linksverschiebung. Nach 72 Stunden sind Kontroll- und Zusatzkurven nahezu deckungsgleich. Die Linksverschiebung der Zusatzkultur nach 24 Stunden ist deutlicher als beim Zusatz von Dexamethasonhemisulfat (Abb. 9).

2. Reifungskurve der Granulopoese

Die Reifungskurven (Kontroll- und Zusatzkurven) sind nach 24 und 48 Stunden nahezu deckungsgleich. In der 72-Stunden-Zusatzkultur zeigt sich eine Rechtsverschiebung.

3. G/E-Index (Mittelwerte Tab. 8)

Alle Mittelwerte der G/E-Indices der Zusatzkulturen nach 24, 48 und 72 Stunden sind kleiner als die der Kontrollen. Die Mittelwerte der G/E-Indices der Zusatzkulturen nehmen von 24 über 48 nach 72 Stunden an Größe zu und liegen noch über den Werten nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat.

4. Mitoseindices (Mittelwerte Tab. 9, 10)

In der Erythropoese fallen die Mittelwerte der Mitoseindices von 0 bis 72 Stunden kontinuierlich ab. Auch bei den Kulturen mit Hormonzusatz ist dies der Fall. Hier liegen aber die Indices höher als die entsprechenden Kontrollwerte. In den 72-Stunden-Kulturen waren keine Mitosen zu sehen. Im Gegensatz zum Dexamethasonhemisulfat war der Index nach 48 Stunden etwas kleiner als der nach 24 Stunden.

In der Granulopoese sind die Mitoseindices der Zusatzkulturen jeweils größer als die entsprechenden Kontrollwerte.

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	2,1	2,1	5,60	9,40	2,10	3,30	5,00
II	2,17	2,57	2,45	1,53	1,25	2,53	1,38
III	3,52	1,93	2,09	3,14	2,90	1,69	1,30
Summe	7,79	6,60	10,14	14,07	6,25	7,52	7,68
Mittelwert	2,60	2,20	3,38	4,69	2,08	2,51	2,56

Tabelle 8: G/E-Indices

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	36,0	23,0	15,0	0	28,0	34,0	0
II	19,8	15,0	10,9	0	22,4	19,2	0
III	10,9	8,4	9,0	0	26,3	19,6	0
Summe	66,7	46,4	34,9	0	76,7	72,8	0
Mittelwert	22,3	15,5	11,6	0	25,6	24,3	0

Tabelle 9: Mitoseindices für die Erythropoese in ‰

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	14,0	13,0	7,0	8,5	18,0	21,0	11,0
II	19,1	15,2	11,7	14,9	25,1	22,7	16,4
III	16,0	17,3	10,6	8,9	27,7	23,0	17,0
Summe	49,1	45,5	29,3	32,3	70,8	66,7	44,4
Mittelwert	16,4	15,2	9,7	10,8	23,6	22,2	14,8

Tabelle 10: Mitoseindices für die Granulopoese in ‰

In den Tabellen 11 - 16 sind die Zellarten prozentual auf alle differenzierten Knochenmark-Zellen aufgetragen.

Abb. 11, 12, 13

Abszisse: Kulturzeit in Stunden

Ordinate: Prozentualer Anteil der

großen Retikulumzellen (Abb. 11)

kleinen Retikulumzellen (Abb. 12)

Lymphozyten (Abb. 13)

Um den Einfluß des Dexamethasonhemisulfat und des Fluocortolonhemisulfat auf die retikulären Zellen sowie die Lymphozyten zu erfahren, vergleichen wir die Mittelwerte der Kontrollpräparate mit denen der Zusatzausstriche.

Große Retikulumzellen (Tab. 11, 12 und Abb. 11)

Der prozentuale Anteil der großen Retikulum-Zellen nimmt von 0 auf 24 Stunden zu, fällt nach 48 Stunden ab und erreicht nach 72 Stunden wieder den 24-Stunden-Wert. Die Mittelwerte nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat liegen jeweils höher als bei den Kontrollen.

Beim Dexamethasonhemisulfat erfolgt nach 48 Stunden kein Abfall des Mittelwertes an großen Retikulumzellen gegenüber dem Wert nach 24 Stunden. Beim Fluocortolonhemisulfat ist ein starker Anstieg des prozentualen Anteils an großen Retikulumzellen nach 24 Stunden zu sehen. Dieser Wert verringert sich dann über 48 nach 72 Stunden.

Mit Ausnahme der Vermehrung an Retikulumzellen durch Dexamethasonhemisulfat nach 24 Stunden läßt sich für die übrigen Werte eine statistische Signifikanz errechnen (Tab. 17, 18).

Kleine Retikulumzellen (Tab. 13,14 und Abb. 12)

Auch bei den kleinen Retikulumzellen liegen die Mittelwerte der Zusatzpräparate höher als bei den Kontrollen.

Lymphozyten (Tab. 15, 16 und Abb. 13)

Eine eindeutige Aussage über den Einfluß des Dexamethasonhemisulfat auf die Lymphozyten ist nicht zu machen. Während die Lymphocytenzahl in den Kontrollen prozentual von 0 bis

72 Stunden ansteigt, ist sie in den Zusatzkulturen nach 24 Stunden vermindert und nach 48 und 72 Stunden gegenüber den Kontrollen vermehrt.

In den Kulturen mit Fluocortolonhemisulfat als Zusatz ist der prozentuale Anteil an Lymphozyten nach 24, 48 und 72 Stunden gegenüber den Kontrollen vermindert.

Kontrollen					Dexamethasanhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	0,81	1,35	0,90	1,45	2,01	1,46	3,14
II	0,62	0,65	0,49	1,05	1,33	1,75	1,31
III	0,37	1,13	0,44	0,41	0,67	1,30	0,21
Summe	1,80	3,13	1,83	2,91	4,01	4,51	4,66
Mittelwert	0,60	1,04	0,61	0,97	1,34	1,50	1,55

Tabelle 11: Anzahl der großen Retikulumzellen in %

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	0,81	1,35	0,90	1,45	1,22	1,19	1,28
II	0,62	0,65	0,49	1,05	0,99	1,94	1,45
III	0,37	1,13	0,44	0,41	4,00	1,60	0,25
Summe	1,80	3,13	1,83	2,91	6,21	4,73	2,98
Mittelwert	0,60	1,04	0,61	0,97	2,07	1,58	1,00

Tabelle 12: Anzahl der großen Retikulumzellen in %

Kontrollen					Dexamethasonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	0,85	0,85	0,80	1,21	0,92	0,70	1,57
II	0,62	0,40	0,16	0,35	0,44	0,24	0,44
III	0,37	0,57	0,15	0,15	0,56	0,42	0,21
Summe	1,83	1,82	1,11	1,71	1,92	1,36	2,22
Mittelwert	0,61	0,60	0,37	0,57	0,64	0,45	0,74

Tabelle 13: Anzahl der kleinen Retikulumzellen in %

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	0,85	0,85	0,80	1,21	0,81	0,97	1,28
II	0,62	0,40	0,16	0,35	0,49	0,56	0,43
III	0,37	0,57	0,15	0,15	1,01	0,36	0,25
Summe	1,83	1,82	1,11	1,71	2,31	1,89	1,96
Mittelwert	0,61	0,60	0,37	0,57	0,77	0,63	0,65

Tabelle 14: Anzahl der kleinen Retikulumzellen in %

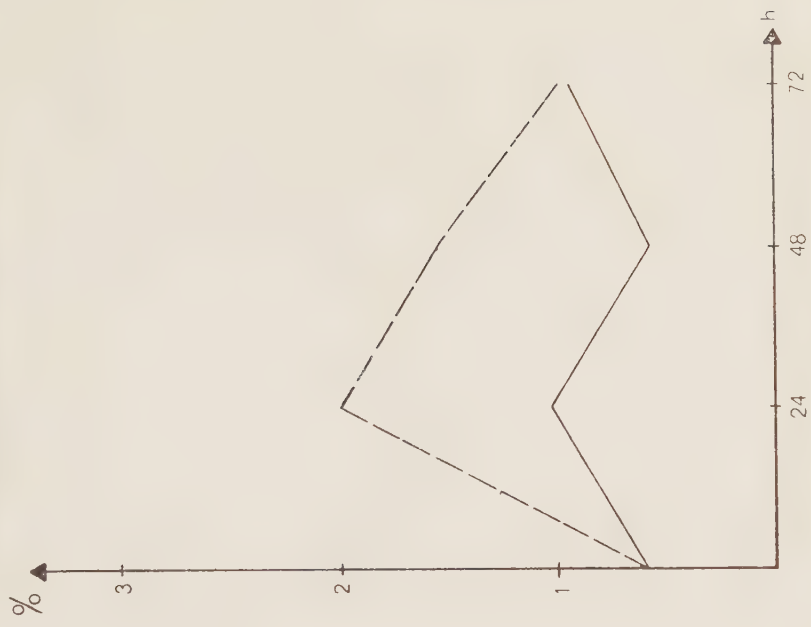
Kontrollen					Dexamethasonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	7,71	8,74	9,73	21,74	9,71	11,48	15,52
II	4,89	7,52	7,74	12,92	6,17	5,10	17,73
III	9,55	6,00	6,15	5,55	5,32	7,99	10,84
Summe	22,15	22,26	23,62	40,21	21,20	24,57	44,09
Mittelwert	7,38	7,42	7,87	13,40	7,07	8,19	14,69

Tabelle 15: Anzahl der Lymphocyten in %

Kontrollen					Fluocortolonhemisulfat		
Fall	0 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h	24 ^h	48 ^h	72 ^h
I	7,71	8,74	9,73	21,74	8,30	9,57	9,94
II	4,89	7,52	7,74	12,92	7,09	4,74	8,46
III	9,55	6,00	6,15	5,55	5,11	7,28	13,69
Summe	22,15	22,26	23,62	40,21	20,50	21,59	32,09
Mittelwert	7,38	7,42	7,87	13,40	6,83	7,20	10,69

Tabelle 16: Anzahl der Lymphocyten in %

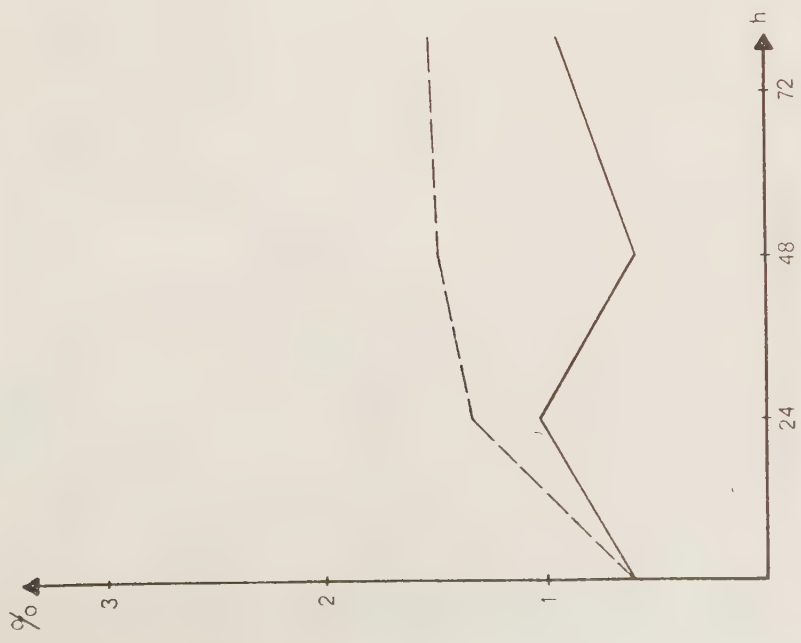
Mittelwerte der großen Retikulumzellen



— Kontrolle
- - - Fluocortolonehemisulfat

Abb 11

Mittelwerte der großen Retikulumzellen



— Kontrolle
- - - Dexamethasonhemisulfat

Mittelwerte der kleinen Retikulumzellen



Mittelwerte der kleinen Retikulumzellen

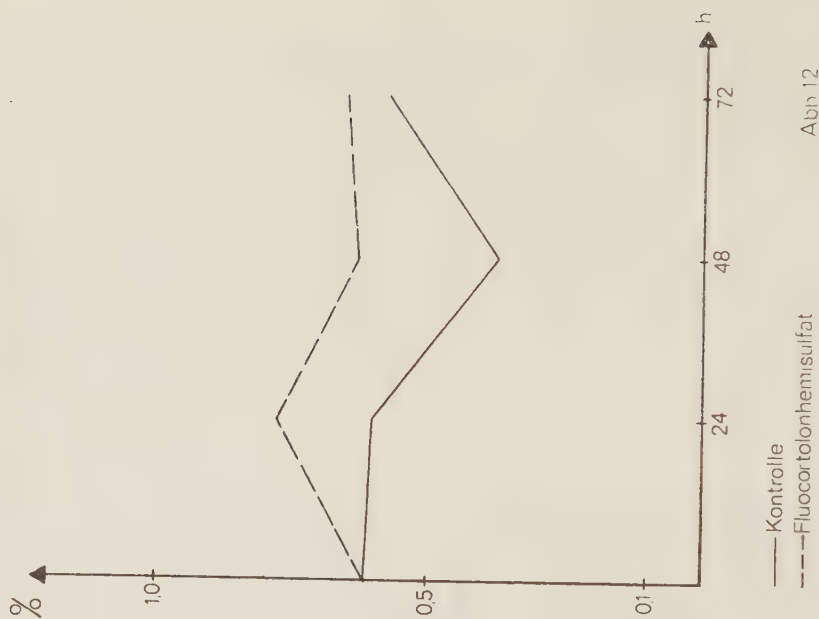
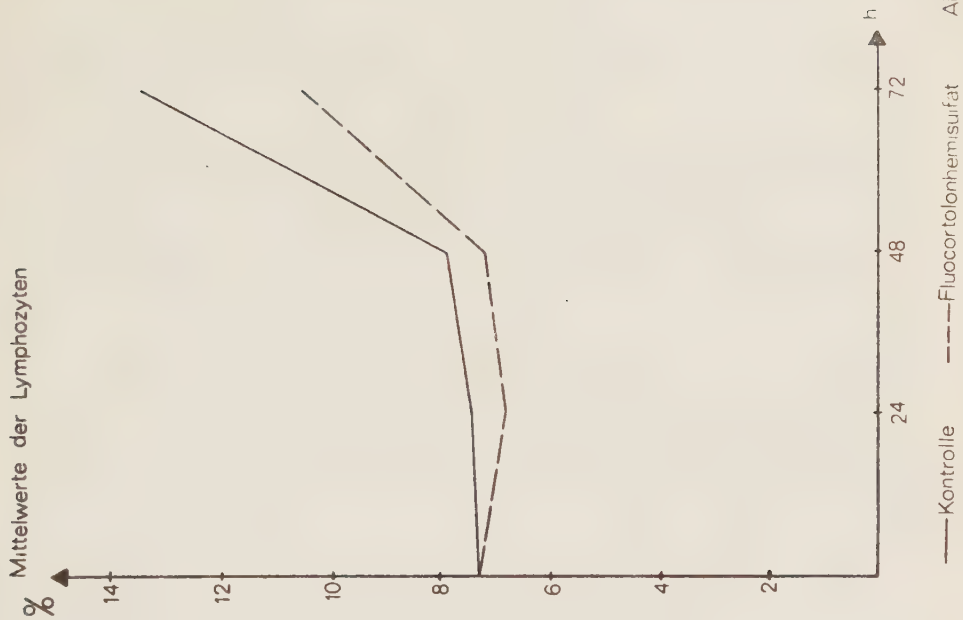
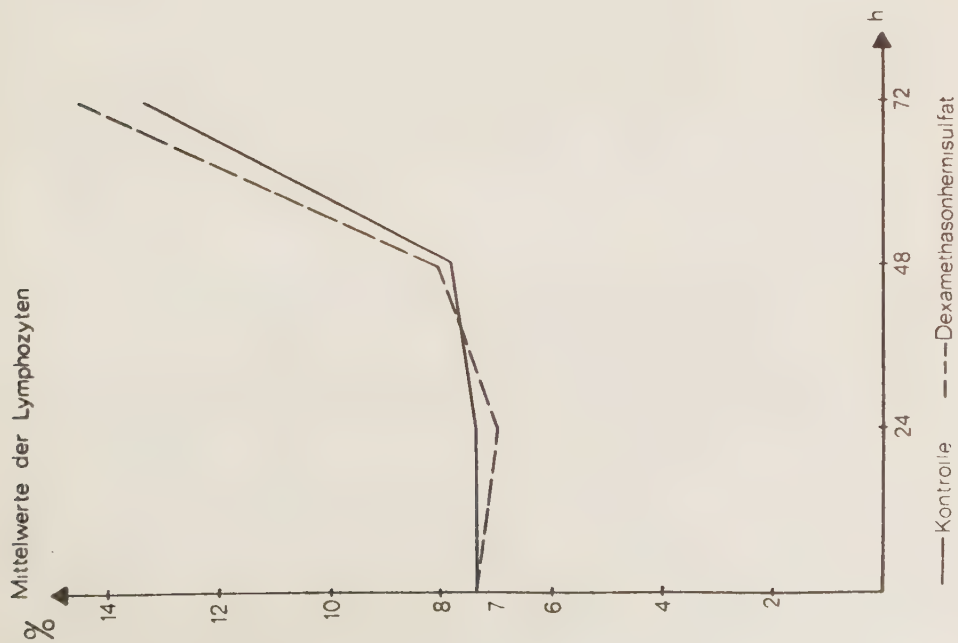


Abb 12



χ^2 -Test für die großen Retikulumzellen

Zusatz: Dexamethasonhemisulfat

24 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	5851	57	0,8632	0,0096	$\chi^2_1 = 1,787$ $p = 0,18$ nicht signifikant
Zusatz	5586	69	0,9042	0,0100	

48 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	6337	36	10,790	0,1063	$\chi^2_1 = 22,09$ $p < 10^{-5}$ signifikant
Zusatz	6167	86	11,087	0,1092	

72 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	6016	45	0,2924	0,0023	$\chi^2_1 = 0,681$ $p = 0,44$ nicht signifikant
Zusatz	4591	41	0,3832	0,0031	

N = Gesamtzahl der beobachteten Zellen

Br = Anzahl der beobachteten großen Retikulumzellen

Er = Erwartungswert der großen Retikulumzellen

Bn = Anzahl der Zellen ohne große Retikulumzellen

En = Erwartungswert der Zellen ohne große Retikulumzellen

χ^2 -Test für die großen Retikulumzellen

Zusatz: Fluocortolonhemisulfat

24 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	5851	57	10,212	0,362	$\chi^2_1 = 20,47$ $p = 10^{-5}$ signifikant
Zusatz	6254	123	9,870	0,028	

48 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	6337	36	10,790	0,106	$\chi^2_1 = 22,09$ $p = 10^{-5}$ signifikant
Zusatz	5897	86	11,087	0,109	

72 ^h	N	Br	$\frac{(\text{Br}-\text{Er})^2}{\text{Er}}$	$\frac{(\text{Bn}-\text{En})^2}{\text{En}}$	Stat.Ergebnis
Kontrolle	6016	45	2,7950	0,0270	$\chi^2_1 = 6,497$ $p = 0,01$ noch signifikant
Zusatz	4619	57	3,6404	0,0352	

N = Gesamtzahl der beobachteten Zellen

Br = Anzahl der beobachteten großen Retikulumzellen

Er = Erwartungswert der großen Retikulumzellen

Bn = Anzahl der Zellen ohne große Retikulumzellen

En = Erwartungswert der Zellen ohne große Retikulumzellen

Tab. 18

Die Karyologischen Kurven

Es werden die Mitosen der Fälle I, II und III verwertet, mit Ausnahme der Originalpräparate, da es hierfür keine vergleichbaren Präparate gibt.

1. Erythropoese:

Wegen der zu kleinen Mitosezahl haben wir auf eine Darstellung der Karyologischen Kurve verzichtet.

2. Granulopoese:

Bei den Kulturen, denen Dexamethasonhemisulfat zugesetzt wurde, verläuft die Karyologische Kurve fast deckungsgleich mit der Karyologischen Kurve, die aus den Kontrollzählungen ermittelt wurde. Nur die Zahl an frühen Metaphasen ist in den Hormonkulturen vermehrt.

Auch in den Kulturen mit Fluocortolonhemisulfat liegt die wesentliche Abweichung zwischen Hormon- und Kontrollkurve im Bereich der frühen und späten Metaphasen. Der Anteil früher Metaphasen ist im Fluocortolonansatz deutlich höher als in den Kontrollpräparaten; der Anteil an späten Metaphasen ist gegenüber den Kontrollen verringert.

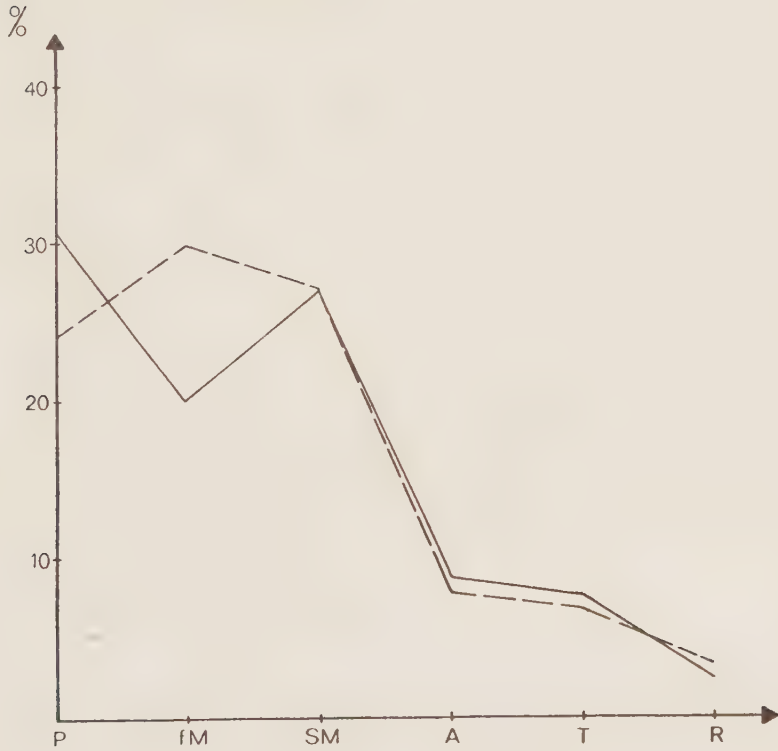
Abb. 14, 15

Abszisse: Die verschiedenen Mitosephasen

- p = Prophase
- fM = frühe Metaphase
- sM = späte Metaphase
- A = Anaphase
- T = Telophase
- R = Rekonstruktionsphase

Ordinate: Prozentualer Anteil an den Mitosephasen

KARYOLOGISCHE KURVE (weiße Reihe)



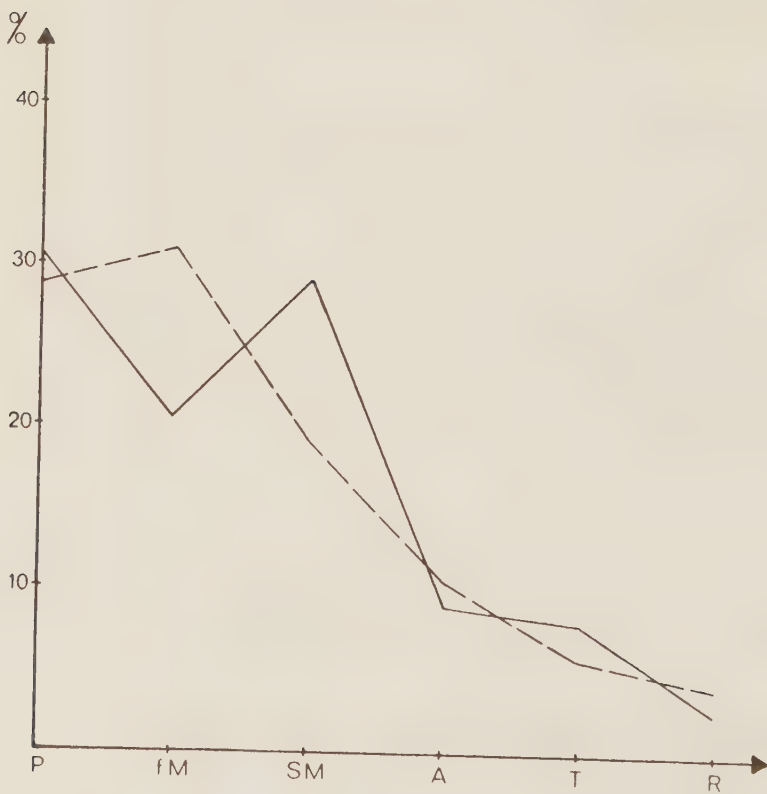
— Kontrolle

111 Mitosen

- - - Dexamethasonhemisulfat

113 Mitosen

KARYOLOGISCHE KURVE (weiße Reihe)



— Kontrolle

111 Mitosen

- - - Fluocortolonhemisulfat

132 Mitosen

Zusammenfassung der Ergebnisse

Knochenmark von vier Patienten, darunter ein Patient mit einer chronischen myeloischen Leukämie, wurde in getrennten Ansätzen über 3 Tage kultiviert, um den Einfluß von Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat auf die Zellreifung in vitro festzustellen. Von den nach PAPPENHEIM gefärbten Ausstrichen wurden pro Ausstrich 2000 Zellen beurteilt. Der Untersuchung liegen etwa 80 000 differenzierte Zellen zu Grunde.

1. Reifungskurven der Erythropoese (Abb. 1 - 10)

Sowohl durch Zusatz von 0,25 ug/ml Dexamethasonhemisulfat als auch von 0,25 ug/ml Fluocortolonhemisulfat auf menschliches Knochenmark ergibt sich im Vergleich zu den Kontrollkulturen bei den 24- und 48-Stunden-Kulturen eine Linksverschiebung, die bis nach 72 Stunden nachläßt. Nach 24 Stunden ist die Linksverschiebung durch Fluocortolonhemisulfat deutlicher als durch Dexamethasonhemisulfat. Lediglich im Fall IV kommt es durch Dexamethasonhemisulfat zu keiner Linksverschiebung und durch Fluocortolonhemisulfat nach 24 Stunden zu einer Rechtsverschiebung. Es ergibt sich somit durch den Zusatz von Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat eine Reifungsförderung der Erythropoese im normalen Knochenmark.

2. Reifungskurven der Granulopoese (Abb. 1 - 10)

In den Versuchen I, II und III läßt sich eine annähernde Übereinstimmung dahingehend feststellen, daß es nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat zu den Kulturen zu einer Reifungshemmung nach 24 und 72 Stunden kommt. In den Versuchen I und II ist diese Reifungshemmung nach 24 Stunden durch Fluocortolonhemisulfat deutlicher ausgeprägt. Im Versuch III tritt durch Dexamethasonhemisulfat nach 24 und 48 Stunden keine Reifungshemmung auf. Fluocortolonhemisulfat bewirkt in diesem Fall nach 48 Stunden eine Reifungshemmung.

3. G/E-Indices (Tab. 5, 8)

Die Mittelwerte der G/E-Indices in den Versuchen I, II und III sind in den Zusatzpräparaten kleiner als in den Kontrollen. Dabei liegen die Mittelwerte nach Zusatz von Dexamethasonhemisulfat zur Kultur noch unter den Werten nach Zusatz von Fluocortolonhemisulfat.

4. Karyologische Kurven (Abb. 14, 15)

Die Karyologischen Kurven (Kontroll- und Zusatzkurven) der Granulopoese zeigen bis auf eine Ausnahme keine wesentlichen Unterschiede: Nach Zusatz beider Corticoide kommt es zu einem Anstieg der Zahl früher Metaphasen auf Kosten der späten.

5. Mitoseindices (Tab. 6, 7, 9, 10)

Unter der Voraussetzung unveränderter karyologischer Kurven läßt sich durch Vergleich der Mitoseindices der Kontrollkulturen und der Zusatzkulturen die Regenerationsleistung des Knochenmarkes überprüfen. In der Erythropoese sind die Mitoseindices der Zusatzkulturen größer als bei den Kontrollen. Dabei erhöhen sich die Mitoseindices nach Zusatz von Fluocortolonhemisulfat stärker als nach Dexamethasonhemisulfat. Auch in der Granulopoese kommt es sowohl durch Dexamethasonhemisulfat als auch durch Fluocortolonhemisulfat zu einem Anstieg der Mitoseindices gegenüber den Kontrollen. Dieser Anstieg der Mitoseindices in der Granulopoese wurde für die Werte bei 24 und 48 Stunden Bebrütungsdauer nach Zusatz beider Corticoide statistisch signifikant.

Daraus ergibt sich, daß Dexamethasonhemisulfat nicht nur die Reifung der Erythropoese zu fördern scheint, sondern auch die Regeneration der Erythropoese und der Granulopoese.

Auch das Fluocortolonhemisulfat bewirkt eine Regenerationsförderung der Erythropoese, die noch stärker als beim Dexamethasonhemisulfat ist. In der Granulopoese liegt die regenerationsfördernde Wirkung nach 24 und 72 Stunden unter der des Dexamethasonhemisulfats.

6. Retikuläres Gewebe (Tab. 11 - 14 und Abb. 11, 12)

Durch Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat erfährt das retikuläre Gewebe eine signifikante Vermehrung seiner Zellzahl.

7. Lymphopoese (Tab. 15, 16 und Abb. 13)

Die Ergebnisse über den Einfluß des Dexamethasonhemisulfat auf das lymphopoetische System sind unterschiedlich. Während nach 24 Stunden die Lymphozytenzahl im Vergleich zur Kontrollkultur vermindert ist, ist sie nach 48 und 72 Stunden leicht erhöht.

Dagegen kommt es in den Fluocortolonhemisulfatkulturen nach 24, 48 und 72 Stunden zu einer Abnahme der Lymphozyten gegenüber den Kontrollkulturen.

8. Fall IV, chronische myeloische Leukämie (Abb. 7, 8)

Bei einem unserer Versuche wurde Knochenmark eines Patienten verwendet, der an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankt war. Das Ergebnis dieses Versuches weicht in der Weise von den übrigen ab, daß Dexamethasonhemisulfat fast keine Wirkung auf die Erythroblasten hatte. Durch Fluocortolonhemisulfat kam es zu einer geringfügigen Reifungshemmung nach 24 Stunden. In der Granulopoese wurde durch beide Corticoide eine Vermehrung eosinophiler Myelocyten bewirkt.

D i s k u s s i o n

Versucht man Arbeiten zu vergleichen, die in der Literatur erschienen sind und sich mit der Einwirkung von Corticosteroiden auf das Knochenmark beschäftigen, stellt man fest, daß die beschriebenen Versuche unter verschiedenen in vivo- und in vitro-Bedingungen durchgeführt wurden und verschiedene Corticoidkonzentrationen verwandt wurden (6, 11, 16, 18, 23, 24, 25, 26). Es erschien daher sinnvoll, unter gleichen Versuchsbedingungen und mit gleicher Corticoidkonzentration (0,25 µg/ml) die Wirkung verschiedener Steroide auf die Proliferationskinetik der Granulopoese und Erythropoese zu überprüfen (7, 8, 20, 30, 34, 35). Nachdem bereits je eine Arbeit über die Wirkung von Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolon auf die Knochenmarkkultur erschienen ist, sollte in dieser Arbeit die Wirkung von Fluocortolonhemisulfat und Dexamethasonhemisulfat auf die Knochenmarkkulturen gleicher Patienten verglichen werden.

Es interessierte uns auch, ob die bereits vorliegenden Ergebnisse mit Dexamethasonhemisulfat durch unsere Arbeit bestätigt werden können, und ob Fluocortolonhemisulfat die gleiche Wirkung wie Fluocortolon auf das Knochenmark hat (20, 35).

Durch Zusatz von 0,25 µg/ml Dexamethasonhemisulfat zum Kulturmedium wurde in unserer Versuchsreihe nicht nur eine Reifungsförderung der Erythropoese erzielt, was an der starken Zunahme reifer Erythroblasten erkennbar ist, sondern auch die Regeneration der Erythroblasten (Mitoseindices) gesteigert. Durch Dexamethasonhemisulfat wurde damit in 3 von 4 Versuchen die gesamte Erythropoese gefördert. Diesen stimulierenden Effekt des Dexamethasonhemisulfat auf die Proliferation der Erythropoese stellte auch WILDE (35) fest.

Fluocortolonhemisulfat (0,25 µg/ml) bewirkte beim Zusatz zu den entsprechenden Knochenmarkkulturen ebenfalls eine starke Zunahme reifer Erythroblasten, besonders nach 24 und 48 Stunden Kulturdauer, und einen noch stärkeren Anstieg erythropoetischer Zellen, die sich in Mitose befanden, als das

Dexamethasonhemisulfat. Diese starke Proliferationsförderung der Erythropoese durch Fluocortolonhemisulfat steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von KOCH (20), der Fluocortolon (0,25 µg/ml) bei seinen in vitro-Untersuchungen am Knochenmark verwandte. KOCH fand sowohl eine Reifungshemmung der Erythropoese, als auch eine herabgesetzte Regeneration der Erythroblasten. Er erzielte damit Übereinstimmung mit WEISSENFELS und BOLL (34), die eine Proliferationshemmung der Erythropoese durch Triamcinolon und Prednisolonacetat beschreiben.

Bei der Überlegung, warum sich Fluocortolon und Fluocortolonhemisulfat in ihrer Wirkung auf die Erythroblasten unterscheiden, ist zu bedenken, daß Fluocortolonhemisulfat erst durch Veresterung mit Schwefelsäure entstanden ist. Durch die Sulfatgruppe wird die Wirkung des Fluocortolon wahrscheinlich verändert. Es ist wahrscheinlich, daß das Sulfat eine bedeutende Rolle bei der Proliferationsförderung der Erythropoese spielt. Diese Vermutung wird auch durch eine Untersuchung mit 0,25 µg/ml Prednisolonsulfat bestätigt, bei der ebenfalls eine Reifungsförderung der Erythropoese zu erkennen war (30).

Den drei Corticoiden Fluocortolonhemisulfat, Dexamethasonhemisulfat und Prednisolonsulfat, die eine Proliferationsförderung bewirken, stehen damit in unserer Versuchsreihe die Corticoide Fluocortolon, Prednisolonacetat und Triamcinolon gegenüber, die keine Sulfatgruppe aufweisen und eine entgegengesetzte Wirkung auf die Erythropoese zeigen. Auch in Tierversuchen wurde eine Proliferationsförderung der Erythropoese durch Cortisol und ACTH beobachtet (11, 16).

Unterscheiden sich Dexamethasonhemisulfat und Fluocortolonhemisulfat durch eine unterschiedlich starke Proliferationsförderung der Erythropoese, so ist die unterschiedliche Wirkung auf die Granulopoese weniger groß. Beide Corticoide bewirken eine geringfügige Reifungshemmung nach 24 und 72 Stunden Kulturdauer. Die Reifungshemmung der Granulopoese durch Fluocortolonhemisulfat ist dabei etwas deutlicher als

durch Dexamethasonhemisulfat. Auch die Zahl der Mitosen in der Granulopoese wird durch beide Substanzen vergrößert. Übereinstimmend bewirken damit beide in dieser Arbeit verwendeten Corticoide in der Granulopoese eine Förderung der Regeneration, aber nicht der Reifung.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Arbeiten von WILDE (35) und KOCH (20) überein; dagegen verursachten Triamcinolon und Prednisolon eine Hemmung der Regeneration in der Granulopoese (34).

Die Wirkung des Fluocortolonehemisulfat auf die Lymphopoese scheint in unserer Untersuchung etwas eindeutiger zu sein als die des Dexamethasonhemisulfat. Während Dexamethasonhemisulfat nach 24 Stunden Kultur die Lymphozytenzahl vermindert und nach 48 und 72 Stunden leicht erhöht, ist die Lymphopoese durch Fluocortolonehemisulfat an allen drei Kulturtagen leicht gehemmt. Auch andere Autoren beobachteten entsprechend unserem Ergebnis mit Fluocortolonehemisulfat eine Abnahme menschlicher Lymphozyten nach Prednisolon und Triamcinolon (9, 32, 34).

Bei der Auswertung unserer Versuchsreihe fällt weiter auf, daß der Anteil der großen und kleinen Retikulumzellen an allen drei Kulturtagen signifikant zunimmt. Auch in anderen Untersuchungen mit Fluocortolon (20) und Dexamethasonhemisulfat (35) wurde diese Vermehrung der Retikulumzellen beobachtet. Dagegen ergab sich durch Prednisolonacetat und Triamcinolon eine Verminderung retikulärer Zellen (7, 8, 34, 36).

Ob unsere Vermehrung der Retikulumzellen eine spezifische Wirkung der beiden untersuchten Corticoide ist oder darauf zurückzuführen ist, daß sich erfahrungsgemäß Petikulumzellen in Knochenmarkkulturen lange halten, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Nach klinischen Untersuchungen entspricht die antiphlogistische Wirkung des Fluocortolon etwa der des Prednisolon. Im Vergleich mit Cortisol soll die antiphlogistische Wirkung des Prednisolon fünfmal so stark, die des Dexamethason etwa 25 mal so stark sein (21). An unseren Knochenmarkkulturen konnte diese antiproliferative Wirkung nicht gesehen werden. Es wurde vielmehr eine eindeutige Proliferationsförderung

der Erythropoese durch beide Corticoide erreicht.

Die Diskrepanz zwischen klinischen und unseren experimentellen Ergebnissen an der Knochenmarkkultur scheint zu bestätigen, daß eine Substanz in vivo eine andere Pharmakokinetik als in vitro haben kann.

Zusammenfassend erkennen wir für unsere Versuche I, II und III eine weitgehende Übereinstimmung mit den Untersuchungen von WILDE (35) und KOCH (20), die unter gleichen Bedingungen und mit gleicher Konzentration der Zusätze erfolgten, allerdings mit der wesentlichen Abweichung, daß es durch Fluocortolon-hemisulfat zu einer eindeutigen Proliferationsförderung der Erythropoese im Vergleich zum Fluocortolon kommt.

Auch im Versuch IV, mit dem Knochenmark eines Patienten, der an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankt war, stellten wir eine annähernd gleiche Wirkung der beiden Corticoide auf die Knochenmarkkulturen fest.

Wichtig erscheint jedoch der Unterschied zu den Versuchen I, II und III: Weder die Reifung noch die Regeneration der Erythroblasten wurde in dieser Kulturreihe durch die Corticoide gefördert. In der Granulopoese kam es nicht zu einer geringfügigen Reifungshemmung, sondern zu einer Reifungsförderung und die Regenerationsförderung der Granulopoese war bei dieser Kulturreihe weniger eindeutig.

Zusammenfassend ist die zu Beginn der Untersuchung gestellte Frage, ob und wie sich die beiden untersuchten Corticoide in ihrer Wirkung auf die Proliferation erythropoetischer und granulopoetischer Knochenmarkzellen unterscheiden, folgendermaßen zu beantworten:

Beide Corticoide haben eine ähnliche Wirkung sowohl auf die Proliferation der Erythroblasten, als auch der Granuloblasten. Dabei scheint die Proliferationsförderung der Erythropoese und die Reifungshemmung in der Granulopoese durch Fluocortolon-hemisulfat etwas stärker zu sein.

Der vermutete Effekt des Sulfat auf die Erythropoese läßt weitere Untersuchungen mit Corticoidderivaten, die mit Schwefelsäure verestert sind, wünschenswert erscheinen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

1. Die Wirkung von Dexamethasonhemisulfat ($0,25 \mu\text{g/ml}$) und Fluocortolonhemisulfat ($0,25 \mu\text{g/ml}$) wurde an vier menschlichen Knochenmarkkulturen untersucht.
2. In drei Versuchen bewirkten beide Corticoide eine Proliferationsförderung der Erythropoese. Die Proliferationsförderung der Erythropoese durch Fluocortolonhemisulfat war etwas deutlicher.
3. In der Granulopoese wurde nur die Regeneration gefördert. Die Reifung der Granulopoese wurde unter der Einwirkung der Corticoide gehemmt. Diese Reifungshemmung der Granulopoese war durch Fluocortolonhemisulfat etwas stärker ausgeprägt.
4. Die Retikulumzellen wurden durch beide Corticoide in den Zusatzkulturen vermehrt.
5. Das Ergebnis eines Versuches mit dem Knochenmark eines Patienten, der an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankt war, weicht von den restlichen ab: Während Dexamethasonhemisulfat fast keine Wirkung auf die Erythroblasten hatte, kam es durch Fluocortolonhemisulfat zu einer geringfügigen Reifungshemmung. In der Granulopoese kam es durch beide Corticoide zu einer Reifungshemmung.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BASERGA, A., MORSIANI, M. :
Regeneration des lymphatischen Gewebes nach Prednisolon.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1190 (1961)
2. BELITZ, H.-J.:
Die Anwendung statistischer Methoden in der Biologie.
In: "Der Mathematikunterricht" 3/60,
Klett, Stuttgart 1960
3. BOLL, J.:
Granulopoese unter physiologischen und
pathologischen Bedingungen
(Springer Verlag, Heidelberg, 1966)
4. BOLL, J., MERSCH, G., SCHOEN, S., GÖTTKE, U.,
BOXHEIMER, D., LUCKE, G. :
Hormonwirkung auf die Proliferationskinetik
humaner Knochenmarkkulturen.
Klin. Wschr. 46, 610 (1968)
6. CARDINALI, G., De CARO, B.M., HANDLER, A.H.,
ABOUL-ENEIN, M. :
Effect of high doses of cortisone on bone marrow
cell proliferation in the Syrianhamster.
Cancer Res. 24, 969 (1964)
7. CHRISTOPH, B.:
Die Einwirkung von Triamcinolon auf menschliches
Knochenmark in vitro (ausgewertet im Giemsa-Präparat
und mit alkalischer Leukocytenphosphatase)
Diss. (Berlin 1972)
8. CHRISTOPH, U.:
Die Einwirkung von Prednisolonacetat auf menschliches
Knochenmark in vitro (ausgewertet im Giemsa-Präparat
und mit alkalischer Leukocytenphosphatase)
Diss. (Berlin 1972)

9. ELVES, M.W., GOUGH, J., ISRAELS, M.C.G. :
The place of the lymphocyte in the reticuloendothelial System: A study of the in vitro effect of prednisolone on lymphocytes.
Acta haemat. (Basel) 32, 100 (1964)
10. FLEISCHER, J.:
Die Wirkung längerer Gaben von Prednisolon und Endoxan auf das Knochenmark des Kaninchens.
Folia haemat., N.F., 7, 323 (1963)
11. FRUHMANN, G.J., GORDON, A. :
Effects of growth hormone and cortisol upon haemopoiesis.
Acta haemat. 15, 249 (1956)
12. FUCHS, G.:
Mathematik für Mediziner und Biologen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
13. GERHARDS, K.P., GRENZMANN, M. :
Anwendung von Fluocortolon bei entzündlichen und allergischen Erkrankungen.
Münch. Med. Wschr. 109, 249 (1967)
14. GÜNTHER, A.:
Klinische Erfahrungen mit einer neuen Gruppe morbo-
statisch wirksamer Steroide.
Ther. d. Gegenwart. 104, 378 (1965)
15. HAGGENMÜLLER, F.:
Vorläufiger Erfolgsbericht über die Verwendung von Fluocortolon in der Kinderheilkunde.
Med. Welt 18 N.F., (1967) 2648
16. HALVORSEN, S.:
Effects of ACTH on erythropoiesis in the rabbit.
Acta physiol. scand. 58, 30 (1963)

17. HENCH, D.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.H.,
POLLY, H.F. :
The effect of a hormone of the adrenal cortex
(17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone:compound E)
and pituitary adrenocorticotropic hormone on
rheumatoid arthritis.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 181 (1949)

18. HUNSTEIN, W., STREY, M. :
Zur Wirkung von Prednisolon auf die
H₃-Thymidin-Einbaurrate in Knochenmarkzellen
von Ratten.
Klin. Wschr. 43, 52 (1965)

19. KIESLICH, K., KERB, U. :
Chemische Struktur und Darstellung von Fluocortolon
Fluocortolon-Symposium Berlin 1967,
Saladruck, Berlin 1967

20. KOCH, H.M.:
Die Einwirkung von Fluocortolon auf
menschliches Knochenmark in vitro
Diss. (Berlin 1975)

21. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. :
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
(Thieme, Stuttgart 1972) 5. Auflage

22. MACIEIRA, C.A.:
Action of cortisone on human fibroblasts in vitro
Experientia 22, 390 (1961)

23. MORRISON, J.H., TOEPFER, J.R. :
Cellular changes in the bone marrow following
chronic treatment of rats with cortisol.
Acta haemat. 38, 250 (1967)

24. MÜLLER, D.:
Die Wirkung von Prednisolon auf das gesunde menschliche Knochenmark und auf Leukämiezellen.
10. Europ. Haematolog. Kongr., Straßburg 1965
25. NOWELL, P.C.:
Inhibition of human leukocyte mitosis by prednisolone in vitro.
Cancer Res. 21, 1518 (1961)
26. PESCHLE, C., CONDORELLI, M. :
Studies on the effects of hormones on erythropoiesis in mice.
13. Intern. Haemat. Kongr. München 1970, Ste 11
27. RAPPAY, G., FAZEKAS, J., GYEVÁJ, A. :
Effects of hydrocortisone on growth in vitro of fibroblast-like (FL) cells derived from rat organs.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 25, 451 (1968)
28. RASCHE, B., ULMER, W.T. :
Glucocorticoideinwirkung auf Wachstum und Stoffwechsel permanenter Fibroblastenkulturen in Abhängigkeit von Konzentration und Expositionsdauer.
Z. Zellforschung 84, 506 (1968)
29. ROZEN, V.B., CHERMIN, L.S. :
The effect of various glucocorticoid doses on the growth of single-layer connective tissue cultures.
Patol. Fiziol. EKsp. Terapiya 8, 59 (1964)
30. SCHELLACK, A.:
Die Einwirkung von Prednisolonsulfat auf menschliches Knochenmark in vitro.
Diss., Berlin (in Vorbereitung)

31. TAI FOUR, A.-H.:
Autoradiographische Untersuchungen
an Glucocorticoid-vorbehandelten
Mäusefibroblasten-Kulturen
Diss. (Mannheim 1968)

32. TORNEY, D.C., FUDENBERG, H.H., KAMIN, R.M. :
Effect of prednisolone on synthesis of DNA
and RNA by human lymphocytes in vitro.
Nature (Lond.) 213, 281 (1967)

33. UDRICOV, M.J., ROZEN, V.B., CHERMIN, L.S. :
Rolle der Glucocorticoid-Hormone in der
Pathogenese des experimentellen Rheumatismus.
Vopr. reumat., Moskwa, 4, 7 (1964)

34. WEISSENFELS, J., BOLL, J. :
Einwirkung von Corticosteroiden (Prednisolonacetat
und Triamcinolon) auf menschliches Knochenmark in vitro
Klin. Wschr. 51, 907 - 914 (1973)

35. WILDE, G.:
Die Einwirkung von Dexamethasonsulfat
auf menschliches Knochenmark in vitro
Diss. (Berlin 1974)

36. ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., GRAU, E. :
Arzneimittel Forsch., 11, 606 (1961)

Frau Professor Dr. med. Irene Boll
danke ich für die Stellung des Themas
und die freundliche Unterstützung
bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 25.7.1949 wurde ich in Bergisch-Gladbach (bei Köln) als Sohn des Arztes Dr. Karl-Dieter Heines und dessen Ehefrau Marianne, geborene Heuberger, geboren. Im September 1954 zogen wir nach Bremen. Von 1956 - 1962 besuchte ich die Grundschule Oberneuland und wechselte im gleichen Jahr auf das Gymnasium an der Parsevalstraße über, wo ich im Jahre 1966 die mittlere Reife erwarb. Anschließend besuchte ich den wirtschaftswissenschaftlichen Zweig des Gymnasium an der Hermann-Böse-Straße. Dort schloß ich meine Schulzeit im Frühjahr 1969 mit der Reifeprüfung ab. Nach Ableistung einer halbjährigen Ersatzdienstzeit im Vinzenz Pallotti Hospital in Bensberg bei Köln begann ich im Sommer 1970 das Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Im März 1971 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Zum Wintersemester 1971/72 wechselte ich zur Freien Universität Berlin, bestand im März 1973 das Physikum und beendete im Oktober 1976 das Studium mit dem Staatsexamen. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an einem Berliner Krankenhaus tätig.

